UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 33

TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES PAR L'ACÉTATE DE MÉTHYL PREDNISOLONE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

PAR

JEAN-MARIE DEMOURES

MEMBRES DU JURY

MM.	GÉRAUD	*Président.*
	LAZORTHES	*Assesseurs.*
	RIBAUT	
	RASCOL	
	GLEIZES	*Suppléant.*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0014

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 33

TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES PAR L'ACÉTATE DE MÉTHYL PREDNISOLONE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

PAR

JEAN-MARIE DEMOURES

MEMBRES DU JURY

MM.	GÉRAUD	*Président.*
	LAZORTHES	*Assesseurs.*
	RIBAUT	
	RASCOL	
	GLEIZES	*Suppléant.*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet

1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... BLANC.
2e ASSESSEUR ..... N
Doyens honoraires ..... MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL.	Accouchement et obstétricie sociale	MM. PONTONNIER.
Clinique médicale	GADRAT.	Anatomie	LAZORTHES.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE. (P.)	Anatomie appliquée	POULHES.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	VIRENQUE.	Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.	Electro-radiologie	MARQUÈS.
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Embryologie générale	BROUSSY (J.).
Clinique médicale et puériculture	SOREL.	Histologie	BIMES.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Clinique odonto - stomatologique	N	Médecine sociale	BONHOURE.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Parasitologie	BOUISSET.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN.
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU.	Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).	Physico-Chimie	AUVERGNAT.
		Physiologie	LAPORTE (Y.).
		Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
		Physique biologique et médicale	BUGNARD.
		Propédeutique médicale	N
		Thérapeutique	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée..	M. COULOUMA.	Pathologie médicale	M. LAPORTE.
		Bactériologie	Mme ENJALBERT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BLAZY.	Physique médicale	BRU.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. BASTIDE.	Parasitologie	MM. RUFFIÉ (J.).
Anatomie pathologique	BOUISSOU.	Pathologie expérimentale	GLEIZES.
Anesthésiologie	LARENG.	Physiologie	MONTASTRUC.
Carcinologie	ESTRADE.	»	BESSOU.
Histologie et embryologie ..	PLANEL.	Physique médicale	COMMANAY.

AGREGES

Médecine générale	MM. MONNIER.	Chirurgie générale	SARRAZIN.
»	RIBAUT.	Dermatologie et syphiligraphie	DUPRÉ.
»	DELAUDE.	Hydrologie	DENARD.
»	CALAZEL.	Médecine légale	GRÈZES-RUEFF.
»	RASCOL.	Obstétrique	ESPAGNO.
Chirurgie générale	ENJALBERT.	Odontostomatologie	CADENAT (H.).
»	FICAT.	Pédiatrie	BARDIER.
»	PASQUIÉ.		
»	SOUQUET.		

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS.	O.R.L.	MM. CLAUX.
Ophtalmologie	DÉODATTI.	Pathologie chirurgicale	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..	Mme DULUC-MATHOU.	Matière médicale	MM. VINCENT.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
Chimie pharmaceutique	BLANC.	Pharmacie galénique	STANISLAS.
		Zoologie	M. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie .. .. M. COUTURIER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles ..... Mme CAUJOLLE.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	MM. BREUILLAUD.	Toxicologie	M. BROUSSY (G.).
Sciences Physiques	PITET.		

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE.	Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MA SŒUR ET A MES FRERES

A MA TANTE,
MADEMOISELLE MARIE-ANTOINETTE DEMOURES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

PROFESSEUR DE CLINIQUE NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE
MÉDECIN DES HOPITAUX
MEMBRE TITULAIRE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NEUROLOGIE

Vous avez bien voulu nous accepter au nombre de vos élèves et nous avez porté une bienveillante sollicitude; que ce modeste travail vous soit un témoignage de notre respectueuse admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE DOYEN LAZORTHES

PROFESSEUR D'ANATOMIE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
NEURO-CHIRURGIEN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous avons toujours trouvé auprès de vous la plus grande compréhension et nous vous remercions très respectueusement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS RIBAUT

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE RASCOL

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON GLEIZES

MAITRE DE CONFÉRENCE AGRÉGÉ DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Nous devons beaucoup à leurs enseignements; ils m'ont fait l'honneur d'accepter de siéger à notre Jury de Thèse, qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MADEMOISELLE JACQUELINE DUSSERT

INTERNE DES HOPITAUX

Nous la remercions de sa précieuse collaboration; qu'elle trouve ici l'expression de notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEDOUSSAUT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE 1939-1945 ET T. O. E.

A MES AMIS

INTRODUCTION

La Sclérose en Plaques par sa fréquence, son évolution capricieuse demeure parmi les affections chroniques du système nerveux l'une des plus redoutées.

Notre méconnaissance de l'étiologie exacte de cette maladie ne nous permet pas de parler à son propos de traitement spécifique. Les essais thérapeutiques à visées pathogéniques s'appuient sur diverses théories ; infectieuses, dysmétaboliques, et allergiques en autres ; F. LHERMITTE *a beaucoup insisté sur la théorie de « l'autosensibilisation neuro-allergique » et c'est dans cette optique qu'il faut comprendre les tentatives thérapeutiques par les dérivés cortico-stéroïdes. En outre, ces derniers combattent les lésions inflammatoires particulièrement fréquentes lors des poussées évolutives.*

Dès 1952, GLASSER *et* MERITT *utilisèrent* A.C.T.H. *et Hydrocortisone dans la Sclérose en Plaques.*

En 1953, J. GERAUD *publie les résultats obtenus par* A.C.T.H. *et Hydrocortisone en thérapeutique Neuro-Psychiatrique : il rapporte, en particulier, 18 cas de Sclérose en Plaques.*

Puis, l'Hydrocortisone sera utilisée par voie intra-rachidienne.

Dans le Service de Clinique Neurologique de la Faculté de Médecine de Toulouse 16 malades furent traités par injections intra-rachidiennes d'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE, nouveau dérivé cortisonique. Notre Maître, Monsieur le Professeur GERAUD, *a bien voulu nous charger d'une étude objective des résultats obtenus. Cette thèse représente un exposé de ce travail. Nous rapportons aussi 2 cas de myélites pour lesquelles le diagnostic de Sclérose en Plaques n'a pas été formellement éliminé.*

Notre travail comprendra :

— une analyse de la littérature concernant la corticothérapie intra-rachidienne dans la Sclérose en Plaques ;

*— une présentation de l'*Acétate de Methyl Prednisolone *et le détail de la technique que nous avons employée ;*

— l'exposition clinique des différents cas traités ;

— l'étude critique des résultats obtenus ainsi que la tolérance du produit.

*Nous essaierons, enfin, d'expliquer le rôle de l'*Acétate de Methyl Prednisolone *dans la Sclérose en Plaques, à la lumière des données histologiques et des hypothèses étio-pathogéniques de cette maladie.*

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE DE LA CORTICOTHÉRAPIE INTRA-RACHIDIENNE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

L'utilisation des Corticoïdes par voie intra-rachidienne fut réalisée pour la première fois par BARNAD, de CAPTOWN dans le traitement de certains cas de méningites tuberculeuses ; les premiers résultats furent publiés dans « South African Medical Journal » de Février 1953.

Mais, ce fut LUCHERINI qui donna à cette méthode son extension en publiant les résultats du traitement de 18 cas d'algies lombo-sciatiques par l'*Hydrocortisone intra-rachidienne* dans un article paru le 19 juillet 1954 dans « Il Policlino » : « Primi relievi sull impregno dell Idrocortisone per via endorachidea. »

Toutefois, c'est à SIGWALD, BOUTTIER et RAYMONDEAUD que nous devons, en 1955, l'utilisation des corticoïdes par voie intra-rachidienne dans les affections neurologiques chroniques ; en effet, SIGWALD et ses collaborateurs publièrent en Juillet 1955 les résultats obtenus par l'*Hydrocortisone* injectée par voie sous-arachnoïdienne dans 12 cas d'affections neurologiques chroniques dont 7 cas de Sclérose en Plaques. SIGWALD pratiquait 3 injections par semaine, à des doses variant de 25 mg à 125 mg. Il ne nota pas de phénomène d'intolérance importants mais, parfois, quelques malaises : céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges, accompagnés d'une élévation de température et de légères réactions albumino-cytologiques (10 à 20 lymphocytes 0,40 g d'albumine). L'amélioration observée portait essentiellement sur la spasmodicité et le déficit moteur.

En 1955, également BOUDIN et ses collaborateurs utilisèrent l'*Hydrocortisone* intra-rachidienne dans 6 cas de Sclérose Multiple à la dose de 10 mg par injection et par séries de 10 injections (soit à des doses nettement inférieures à celles utilisées par SIGWALD). Les résultats obtenus ne furent que très partiels.

En Décembre 1955 LAPEYRE dans sa thèse rapporte les résultats obtenus dans le Service de BOUDIN dans 12 cas de sclérose en plaques traités par l'*Hydrocortisone* intrachidienne. Il en résulte que :

— tous les malades qui présentaient un syndrome douloureux, ou qui étaient l'objet de phénomènes paresthésiques et dysesthésiques ont été constamment améliorés.

— dans deux formes récentes l'amélioration a porté sur les signes pyramidaux, sensitifs, cérébelleux, et sur l'atteinte des paires crâniennes.

— huit formes anciennes n'ont pas subi de variations.

— une fois en cours de traitement des signes nouveaux sont apparus (baisse de l'acuité visuelle après une 14^{e} injection d'*Hydrocortisone*).

En Mars 1956, TURON, GIACARDY et GARDE rapportent les résultats obtenus par la corticothérapie intra-rachidienne chez 26 malades atteints d'affections neurologiques diverses dont 1 cas de Sclérose en Plaques. L'effet thérapeutique fut très intéressant. TURON et ses Collaborateurs n'ont pas constaté de modifications du liquide céphalo-rachidien, hormis une faible modification cellulaire.

En Mars 1956, SIGWALD publie 46 observations de malades traités par l'*Hydrocortisone* intra-rachidienne,

dont 29 cas de Sclérose en Plaques. Sur ces 29 observations :

— 20 concernaient des malades qui présentaient des formes de Sclérose en Plaques anciennes et stabilisées.

— 9 concernaient des Scléroses en Plaques récentes ou en possées évolutives.

— Dans le premier groupe il note :

30 % de bons résultats ;
35 % de résultats moyens ;
35 % de résultats nuls.

En réalité, « les formes particulières intenses et anciennes arrivées à un stade très avancé de leur évolution n'ont pas bénéficié de ce traitement au point de vue fonctionnel ».

Dans ce groupe l'amélioration observée portait en règle générale sur l'hypertonie.

— Dans le deuxième groupe, concernant des poussées évolutives, et des Scléroses Multiples récentes, Sigwald obtint 5 guérisons.

3 améliorations partielles et brèves ;
1 échec dans une forme à prédominance oculaire.

A plusieurs reprises Sigwald et ses Collaborateurs ont observé quelques incidents (hyperalbuminorachie, réaction cytologique). Une fois même, survint une méningite à staphylocoques.

Pour Bergouignan et Loiseau : « *L'Hydrocortisone* intra-rachidienne a été dans une courte série personnelle non seulement inactive mais mal tolérée et dans 1 cas même a coïncidé avec une poussée évolutive. »

Dans sa thèse soutenue en 1957, LAURENS rapporte les résultats obtenus dans la Clinique Neurologique de Toulouse par l'*Hydrocortisone* intra-rachidienne dans 22 cas de Sclérose en Plaques.

16 malades retirèrent un bénéfice plus ou moins important de ce traitement. Mais, il convient de noter, que ces 16 cas correspondaient à des poussées évolutives. L'amélioration observée portait essentiellement sur les troubles moteurs d'origine pyramidale, puis les troubles sensitifs ; les troubles cérébelleux et génito-urinaires n'étaient que moins influencés.

— D'autre part, l'amélioration était d'autant plus importante que les symptômes étaient plus récents.

— *L'Hydrocortisone* administrée, à nouveau, dans 5 cas à l'occasion d'une rechute donna des résultats nettement moins bons que lors de la première cure; et une fois l'administration de l'*Hydrocortisone* coïncida avec une aggravation du malade.

6 malades ne retirèrent aucun bénéfice du traitement; il s'agissait de Scléroses Disséminées très graves et stabilisées à un stade avancé.

Enfin, pour LAURENS l'innocuité de l'*Hydrocortisone* n'est pas absolue. En effet en dehors même des banales céphalées et rachi-algies accompagnées de modifications légères du liquide céphalo-rachidien, et déjà notées par SIGWALD, LAURENS rapporte 2 cas d'intolérance sévère ayant interdit la poursuite du traitement intra-rachidien et un accident encore plus grave ayant déterminé un exitus dans un tableau de méningite purulente aiguë à staphylocoques.

En conclusion, il est très difficile de se faire une idée précise de cette thérapeutique. Si l'*Hydrocortisone* intra-

rachidienne donne des résultats valables dans les poussées de Sclérose en Plaques, elle n'a aucun bénéfice dans les formes fixées et anciennes (SIGWALD). Par contre, il est certain que la plupart des sujets traités ainsi ont eu une sensation de bien-être général, d'euphorie, parfois même l'impression d'être améliorée (ALAJOUANINE, CASTAGNE et LHERMITTE). Mais, l'impossibilité d'utiliser en cures successives l'*Hydrocortisone* par voie intra-rachidienne (LAURENS), les accidents d'intolérance notés, tant par SIGWALD que LAURENS, ou BERGOUIGNAN semblent limiter la portée de cette thérapeutique. Du reste, SIGWALD n'est favorable à cette thérapeutique que dans la mesure où il n'existe aucun autre traitement efficace.

DEUXIÈME PARTIE

L'ACÉTATE DE MÉTHYL PREDNISOLONE

— Quelques caractéristiques physico-chimiques.

— Étude expérimentale. — Son utilisation en dehors des affections neurologiques.

— Technique d'utilisation par voie intra-rachidienne.

Depuis la découverte puis la synthèse de la *Cortisone* et de l'*Hydrocortisone,* nombre de biologistes se sont attachés à modifier plus ou moins profondément la structure moléculaire de ces composés initiaux de façon à obtenir des corps doués de propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques plus intenses tout en diminuant considérablement leurs effets secondaires.

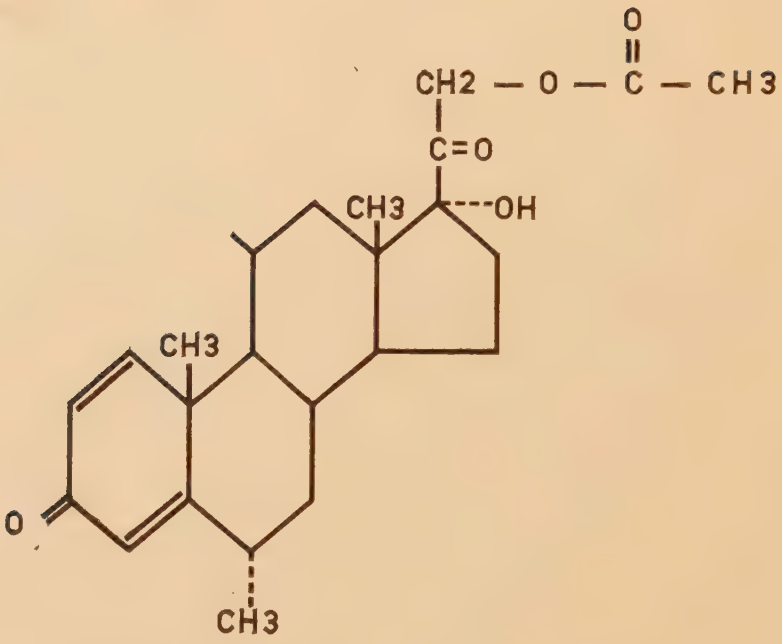
Compte tenu des résultats encourageants obtenus dans les poussées de Sclérose en Plaques par l'*Hydrocortisone* intra-rachidienne (ainsi que nous l'avons montré dans la première partie de cet exposé) il n'était pas possible de rejeter formellement la corticothérapie par voie sous-arachnoïdienne; il semblait même intéressant d'utiliser un dérivé corticostéroïde susceptible d'une activité supérieure et surtout d'une tolérance meilleure. C'est ce qui a été réalisé dans le Service Clinique Neurologique de la Faculté de Toulouse. En effet, nous avons administré par voie sous-arachnoïdienne l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* (commercialisé par le Laboratoire U.P.J.O.H.N. sous le nom de *Depo-Medrol*) dans 16 cas de Sclérose Multiple.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

L'*Acétate de Methyl Prednisolone* a une formule brute qui est :

$$C_{24}\ H_{32}\ O_6$$

Sa formule développée est :



C'est donc : *Acétate de Methyl* - 6 alpha - trihydroxy - 11 béta, 17 alpha, 21 prégnadiène - 1,4 dione - 3,20 (ou *Acétate de Methyl*-6-delta-1-hydrocortisone).

Le produit se présente sous forme d'une poudre cristalline, blanche, inodore. Son poids moléculaire = 416,5; son point de fusion est voisin de 215° C. Sa solubilité dans l'eau et dans l'éther est inférieure à 1 g par litre. Son pouvoir rotatoire (en solution à 1% dans le dioxanne), rapporté au produit anhydre est compris entre + 97° et + 105°.

Prêt à l'emploi, l'*Acétate de Methyl Prednisolone* est

en suspension dans une solution pour le flacon de 1ml est :

Acétate de Méthyl - 6 - delta 1 Hydrocortisone	0,040 g
Polyéthylène glycol 4000	0,030 g
Chlorure de sodium	0,009 g
Chlorure de myristil gamma picolinium	0,000 2 g
Eau distillée	1 ml.

99% des particules en suspension ont moins de 20 microns
75% des particules en suspension ont moins de 10 microns

Le pH de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* déterminé électrométriquement est compris entre 6,5 et 7; il est en moyenne aux environs de 6,7.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1° Activité anti-inflammatoire.

Elle a été déterminée expérimentalement :

— d'une part, en calculant son activité sur l'œdè me plantaire du rat provoqué par l'injection, sous l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure, de 1/10 de ml d'une solution de Dextran à 6% ou d'une solution de Formol à 3% (détermination de l'inflammation par pléthysmographie de la patte suivant la technique de Chevillard).

— d'autre part, en évaluant son action sur le granulome (granuloma pouch : technique de Selyé).

L'*Acétate de Methyl Prednisolone* s'est avéré doué d'une puissante action anti-inflammatoire, mais surtout, d'une durée d'action très prolongée.

2° Toxicité.

L'expérimentation a été faite chez la souris et chez le rat.

— La D.L. 50 de l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* administré chez la souris par voie intra-péritonéale est supérieure à 2gg/Kg.

— La D.L. 50 de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* administré par voie intra-musculaire est supérieure à 800 mg/Kg.

Le produit s'est ainsi révélé très bien toléré.

L'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE EN DEHORS DES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Avant d'utiliser l'*Acétate de Methyl - 6 - Delta - 1 - Hydrocortisone* dans le traitement de la Sclérose disséminée, nous avons consulté la littérature concernant l'emploi de ce produit dans d'autres affections justiciables de la corticothérapie. C'est un résumé rapide des travaux publiés à ce propos que nous avons réalisé.

En Rhumatologie.

Il existe deux posibilités d'administration du produit :

— d'une part, les voies intra ou péri-articulaires,

— d'autre part, la voie intra-musculaire.

1° *Voies intra ou péri-articulaires.*

L'*Acétate de Methyl Prednisolone* est utilisé avec toutes les précautions nécessaires tant dans les arthrites que les ostéo-arthrites rhumatismales à des doses variables

allant de 4 à 80 mg suivant le volume de l'articulation, que dans les arthroses et les rhumatismes ab-articulaires à des doses, également, variables.

Les résultats obtenus sont assez intéressants : dans 72% des cas, la douleur fut soulagée en 12 heures et dans 90 % des cas, en 24 heures. La durée du soulagement fut supérieure à 10 jours dans 79 % des cas, supérieure à 1 mois dans 30 %.

Norcross signale que sur 104 malades, soumis au traitement par l'*Acétate de Methyl Prednisolone*, 75 % furent soulagés pour plus de trois semaines et qu'il y eut une rémission de plus de six semaines dans 33 % des cas.

Vignon rapporte de son côté les résultats obtenus chez 67 malades; il estime que la rémission moyenne de la douleur est de 6 à 7 jours, après l'injection.

2° *Voies intra-musculaires.*

Norcross traita par cette voie 18 malades présentant une atteinte rhumatismale très sévère à des doses de 80 à 120 mg. Dans 16 cas, il obtint d'excellents résultats; la durée du soulagement fut de 7 à 12 jours sauf dans le cas d'un malade atteint d'un syndrome suraigu et chez lequel il fut nécessaire de renouveller les injections tous les 4 jours pour obtenir une amélioration valable.

EN ALLERGOLOGIE ET DERMATOLOGIE

L'*Acétate de Methyl Prednisolone* est utilisé dans le traitement de l'asthme; Fouquet rapporte les résultats excellents obtenus chez 25 asthmatiques bronchiques chez lesquels il ne pratiquait qu'une injection par semaine. Fouquet insiste sur la possibilité qu'il a de réduire assez

rapidement la dose administrée de 50 % et parfois même plus.

En Dermatologie le produit fut utilisé de deux façons :

— parvoie intra-musculaire,

— par voie intra et sous-lésionnelle.

1° *par voie intra-musculaire :*

Nous extrayons des travaux de DRIVER le tableau ci-dessous qui témoigne de l'intérêt qu'il faut attacher à l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* en thérapeutique dermatologique. DRIVER pratiquait en moyenne 1 injection par semaine.

AFFECTIONS	Nomb. de cas	Nomb. d'inj.	RESULTATS Excel.	Bons	Moy.	Nuls
Dermite de contact	39	1 à 6	33	5		1
Eruption médicamenteuse	5	1 à 3	5			
Dermite eczématiforme	37	1 à 10	14	9	11	3
Erythème multiforme	2	1 à 3	2			
Lichen plan	5	1 à 4	1	1	2	1
Lupus érythèm. disséminé	1	12		1		
Lupus érythèm. discoïde	1	16		1		
Neurodermatose disséminée	35	1 à 8	9	4	20	2
Neurodermatose localisée	2	3 à 6	1	1		
Eczèma nummulaire	5	1 à 5	2	2	1	
Zona	3	1 à 4	3			

2° *Par voie intra et sous-lésionnelle :*

L'*Acétate de Méthyl - 6 - Delta - 1 - Hydrocortisone* fut utilisé de cette manière dans certaines affections dermatologiques chroniques telles que pelade - psoriasis - chéloïdes - lichenplan - eczéma nummulaire. DRIVER et SATO ont rapporté 32 bons résultats obtenus dans 33 affections diverses.

En conclusion de la lecture de ces travaux concernant l'utilisation de l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* dans des affections très diverses ont peut déduire que ce produit possède :

— une très bonne action anti-inflammatoire d'une durée prolongée ;

— une tolérance parfaite.

NOTRE TECHNIQUE D'UTILISATION DE L'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE PAR VOIE INTRA-RACHIDIENNE

Nous avons vu que les doses d'Hydrocortisone injectées par voie intra-rachidienne dans la Sclérose en Plaques étaient fort variables d'un auteur à l'autre :

— 10 mg par injection pour BOUDIN.

— 25 à 125 mg pour SIGWALD.

— 50 à 75 mg pour TUROM.

— 25 mg en moyenne pour LAURENS (Clinique Neurologique de Toulouse),

ces variations étant fonction de l'état du malade, de sa susceptibilité, et de l'importance des améliorations obtenues. Quant au rythme des injections, il était de trois

par semaine. Le nombre d'injections était lui aussi très variable.

Notons également, que SIGWALD avant de soumettre ses malades au traitement intra-rachidien par l'Hydrocortisone, les préparait par administration dans les jours précédents de Prométhazine. LAURENS rapporte de son côté quatre cas de Sclérose en Plaques traités à la Clinique Neurologique de Toulouse chez lesquels à l'Hydrocortisone fut associée de l'Hyarulonidase (15 unités) à deux ou trois reprises.

Nous avons utilisé dans notre traitement intra-rachidien d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* un schéma très précis que nous avons suivi le plus fidèlement possible.

I. — *Une couverture antibiotique*

Afin de prévenir les accidents infectieux, toujours possibles dans les traitements par corticoïdes, tous les malades furent soumis à une antibiothérapie générale durant toute la durée de leur cure. Nous avons utilisé l'association Pénicilline - Tifomycine, cette dernière en raison de sa grande diffusion à travers la barrière méningée. Dans 5 cas seule fut utilisée la Tifomycine à la dose de 1,50 g par jour.

En outre, à chaque injection, nous avons adjoint 5 cg de Sulfate de Streptomycine, soit 2 ml de la solution du commerce.

Toutes ces précautions nous ont permis de traiter sans accidents infectieux tous les cas de Sclérose Multiple que nous rapportons y compris, deux malades grabataires porteurs d'escharres sacrées très importantes.

II. — *Voie d'administration*

Cette voie pouvait être, à priori, soit lombaire, soit atlo-occipitale. Nous avons préféré utiliser la voie basse, ce qui nous permettait, à chaque injection, de vérifier la pression liquidienne. En outre, nous devons rapporter qu'en une occasion nous avons utilisé la voie atlo-occipitale et que malheureusement cette fois là se manifestèrent des phénomènes d'intolérance (obs. n° 5), nous y reviendrons dans nos conclusions.

III. — *Les doses, le rythme d'injections.*

L'*Acétate de Méthyl Prednisolone* fut utilisé à doses croissantes. Los de la première injection nous avons administré 20 mg de la solution du commerce, soit 0,5 ml, puis, à chaque injection (suivante) nous avons augmenté la dose de manière progressive à raison de 4 mg supplémentaires par injection (soit 1/10 de ml). Afin d'être très précis étant donné le faible volume de cette augmentation, nous avons utilisé une seringue à insuline ; 4 unités insuline (de la seringue) équivalant à 1/10 de ml, dès lors nos doses étaient parfaitement établies.

Dans un premier temps l'*Acétate de Méthyl Prednisolone*, additionnée d'une petite quantité de liquide céphalo rachidien lui servant de solvant était injecté dans le canal rachidien, très lentement.

Dans un second temps nous injections le *Sulfate de Streptomycine* préparé dans une autre seringue.

En moyenne ,nous avons réalisé chez tous nos malades 7 injections au rythme de 2*injections par semaine*, la 7^{e} injection, de 40 mg étant effectuée une semaine après la précédente.

En résumé :

1re	injection	: 20 mg	= 0, 5 ml
2e	»	: 24 mg	= 0, 6 ml
3e	»	: 28 mg	= 0, 7 ml
4e	»	: 32 mg	= 0, 8 ml
5e	»	: 26 mg	= 0, 9 ml
6e	»	: 40 mg	= 0,10 ml

Mais ce cadre très théorique n'a pas toujours pu être appliqué ; aussi, signalerons nous dans le chapitre suivant le nombre d'injections effectuées dans chaque cas particulier.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation 1.

Mlle S... Paulette, 40 ans.

En 1945, la malade a présenté un tremblement fin, intentionnel des membres supérieurs d'apparition brutale et disparaissant de même, sans traitement, en trois semaines.

En 1954, grosse bacillose pulmonaire droite avec deux cavernes tuberculeuses nécessitant, en plus du traitement classique, un pneumothorax.

En 1958, à la suite d'une chute ayant entraîné une entorse de l'articulation tibio-tarsienne gauche on met en évidence une para-parésie déterminant une hospitalisation à Tarbes.

Là, en présence :

— d'un syndrome pyramidal des deux membres inférieurs (hyperréflectivité et Babinski bilatéral).
— d'un syndrome cérébelleux prédominant aux membres inférieurs.
— de troubles sphinctériens (mictions impérieuses).
— de phénomènes dysesthésiques des membres inférieurs.

Le diagnostic de Sclérose en Plaques est porté.

Cortrophine Retard 50 unités par jour, pendant 15 jours.

En 1960, nouvelle poussée identique à la précédente, traitée par le Décadron.

Au mois d'avril 1961, la malade est hospitalisée dans le Service. Elle se plaint alors de douleurs en éclairs dans les mollets, de vertiges, et présente une pollakiurie.

L'examen neurologique objective :

— un syndrome pyramidal des membres inférieurs : réflexes vifs et polycinétiques, Babinski bilatéral. Les réflexes cutanés abdominaux sont absents.

— un syndrome cérébellovestibulaire fait de dysmétrie, d'adiadococinésie, avec nystagmus léger dans le regard latéral extrême.

Le fond d'œil est normal. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre : albumine 0,45 - cellules : P=0,9, 1=2,2 ; le Benjoin est légèrement perturbé :

Traitement :

Couverture antibiotique Pénicilline 2 millions d'Unités par jour.

En raison des antécédents bacillaires la malade reçoit, en outre, 1 g Streptomycine 3 fois par semaine, et Rimifon 250 mg par jour.

Par voie intra-rachidienne 6 injections d'Acétate de Methyl Prednisolone à dose croissante, soit au total 180 mg.

Résultats immédiats :

— Il y a *suppression* du nystagmus, des vertiges et des douleurs.

— *Amélioration partielle* des troubles de l'équilibre, des troubles sphinctériens, et de la spasticité.

— Persistance du syndrome pyramidal bilatéral.

L'étude du liquide céphalo-rachidien montre :

albunime : 0,35

cellules : 1,8.

En février 1962, l'état de la malade est sans changement (il n'y a pas eu de poussée évolutive).

En conclusion, il s'agissait d'une sclérose en plaques ancienne (début probable en 1945), qui a certainement bénéficié du traitement. Il faut noter, par ailleurs, l'installation après la 3e injection de céphalées et d'une asthé-

nie durant 24 heures mais qui ne se sont pas renouvelées aux injections suivantes. Il semble qu'il s'agisse là d'un simple incident de ponction lombaire.

Observation 2.

M^me^ L... Angèle, 39 ans, 4 enfants.

La maladie débute en 1948 par une hémiparésie droite prédominant au membre inférieur ayant régressé en trois mois.

En septembre 1950, diplopie isolée rétrocédant en 8 jours.

En décembre 1950, hémiparésie droite régressant en trois mois.

En 1951, diplopie (deux mois), puis on note une poussée tous les ans.

Cette malade n'a jamais été soumise à une corticothérapie générale ou locale.

En décembre 1960, poussée aiguë qui persiste encore en avril 1961 (date à laquelle nous la voyons) aggravée même depuis 15 jours. L'examen neurologique montre :

— un syndrome cérébelleux intense bilatéral, prédominant à gauche : il y a dysmétrie, adiadococinésie, l'écriture est impossible, la parole est scandée, explosive.

— un syndrome pyramidal bilatéral prédominant aux membres inférieurs et à droite : syndrome pyramidal intense : la marche est impossible ; la station débout n'est réalisable qu'avec appui.

— des troubles sphinctériens : alternance d'énurésie et de rétention.

— un nystagmus multiple.

Le liquide céphalo rachidien montre :
(111102221000000) OT. B.W. est négatif.

Traitement : la malade est mise en traitement par l'*Acétate de Methyl Prednisolone* à raison de 8 injections (soit au total 260 mg), sous couverture antibiotique (Pénicilline 2 millions d'Unités et Tifomycine 1,50 g par jour).

Résultats immédiats :

— Il y a *disparition* des troubles sphinctériens.

— *Diminution* des troubles de l'équilibre et de la dysarthrie.

— *Diminution moins nette* du syndrome spastique.

En fin de traitement, l'étude du liquide céphalo-rachidien nous révèle une normalisation relative de la réaction du Benjoin Colloïdal : (0000222221000000) OT. l'albumine est à 0,5 g et il y a 0,5 cellules par mm^3.

En février 1962, mêmes signes qu'à la sortie. La malade marche seule avec une canne, mais la démarche reste très spastique. Madame L... se sent très améliorée subjecitvement.

En mai 1962, Madame L... revient spontanément dans le service afin de bénéficier d'une nouvelle série d'injections intra-rachidiennes d'*Acétate de Methyl Prednisolone.* Elle présente alors un léger déficit de l'hémi-corps droit ; la démarche reste spastique. Mais l'amélioration constatée en fin du premier traitement s'est maintenue; le syndrome cérébelleux, en particulier, est très minime.

En conclusion, il s'agissait d'une sclérose en plaques ancienne, évoluant par poussées fréquentes, chez laquelle le traitement a entraîné une très importante amélioration du syndrome cérébelleux et des troubles sphinctériens. Il semble même que le traitement ait stoppé chez cette malade « l'évolutivité » de la maladie. A noter, enfin, l'effet psychique bénéfique du traitement.

Observation 3.

M^me^ R... Marie-Rose, 40 ans.

Pas d'antécédents notables jusqu'en octobre 1957 où

la malade présente des troubles de la marche pris pour pithiatisme.

En mars 1958, paraplégie spasmodique, mais conservation des réflexes cutanés abdominaux, pas de troubles cérébelleux. Il y a un signe de Rossolimo aux deux membres supérieurs ; la ponction lombaire ne montre aucun blocage, albumine 0,18, cellules 0,20; le Benjoin est normal.

La malade est traitée par Cortancyl 15 mg par jour.

En novembre 1958, poussée identique à la précédente.

En janvier 1959, poussée d'encéphalo-myélite avec :

— bouffées délirantes;

— dysarthrie, nystagmus, diplopie.

— quadriplégie spastique : Babinski bilatéral, clonus inépuisable de la rotule signe de Rossolimo aux membres supérieurs;

— abolition des réflexes cutanés abdominaux ;

— troubles neuro-végétatifs importants.

La malade est traitée pendant 1 an par Décadron et Cortancyl.

En avril 1961, baisse de l'acuité visuelle, avec diplopie; paraglégie, la marche de difficile devient impossible. La malade est hospitalisée dans le service où l'examen neurologique objective une paraplégie spastique, un syndrome cérébelleux bilatéral prédominant à droite, et net surtout aux membres inférieurs, un nystagmus horizontal, des troubles sphinctériens de type rétentionnels avec dysurie.

Le fond d'œil est normal.

L'acuité visuelle : OD 7/10 sans correction - OG 10/10 avec correction.

Champ visuel montre un petit scotome central aux couleurs à gauche.

Le liquide céphalo-rachidien : albumine 0,25 - cellules 0,2. Le Benjoin est normal.

Traitement :

La malade reçoit 7 injections, soit 220 mg.

Résultats immédiats :

— Il y a *suppression* des troubles sphinctériens et des troubles oculaires :

O.D. = 10/10 (sans correction)
O.G. = 10/10 (avec correction)

— *Diminution* du syndrome pyramidal. La malade peut marcher seule et sans canne.

— Mais il *persiste* une parésie du membre inférieur gauche, de type spastique, des troubles de l'équilibre, un syndrome cérébelleux moins net. Le liquide céphalo-rachidien est normal, albumine 0,18 - cellule 0,4. - Benjoin normal.

En conclusion, il s'agissait d'une sclérose en plaques relativement récente (4 ans) évoluant par poussées fréquentes et importantes, améliorée par le traitement surtout sur le plan de ses troubles sphinctériens et oculaires, un peu moins en ce qui concerne le syndrome pyramidal.

Nous n'avons pas revu cette malade depuis sa sortie.

Observation 4.

Madame V... Maria, 47 ans, 8 enfants.

Début été 1955, céphalées, parésie du membre supérieur gauche; on note un nystagmus. Les réflexes cutanés abdominaux sont absents, mais la paroi abdominale est mauvaise. Il y a une perturbation liquidienne : albumine 0,25 - cellules 2,6, mais surtout, Benjoin :

(O 1/2 1/2 1/2 02222 1 00000) OT

B. W. est négatif. Le diagnostic de Sclérose en Plaques est porté.

La malade est traitée par l'Hydrocortisone intra-rachidienne (6 fois 10 mg); il y a récupération motrice du membre supérieur gauche; mais le nystagmus persiste; à sa

sortie, Madame V... continuera à prendre 15 mg de Cortancyl par jour pendant 4 mois.

En février 1957, dysesthésie pied et main gauches, parésie du membre inférieur gauche, nystagmus.

En mars 1958, même tableau mais il y a en plus un trouble de la sensibilité profonde (le diapason n'est pas perçu au niveau de la jambe gauche), la malade est traitée par Cortancyl 15 mg par jour, alternant avec de la Cortrophine.

En février 1959, baisse de l'acuité visuelle : au fond d'œil nette décoloration de la papille surtout à gauche. Petite incontinence d'urine, nystagmus, Romberg positif. La malade est traitée par l'Allochrysine.

En juin 1959, diminution de l'acuité visuelle, déficit moteur du membre inférieur gauche : Babinski. Traitement : Dectancyl.

En novembre 1959, troubles sphinctériens à type d'incontinence.

En juillet 1960, douleurs en éclairs de la région cervico-brachiale, hémiparésie gauche, Romberg positif.

En mai 1961, l'examen neurologique objective :

— une hémiparésie gauche discrète, sans Babinski, mais avec un signe de Barré au membre inférieur;

— un syndrome cérébello-vestibulaire : nystagmus dans le regard latéral, difficulté du maintien de la posture, Romberg positif.

— des troubles oculaires : le fond d'œil est normal ; mais l'acuité visuelle est de 2/10 à droite (ancien), et 5/10 à gauche. Le champ visuel est normal;

— la malade se plaint de phénomènes sensitifs : fourmillements, douleurs en éclairs, et de céphalées constantes.

—le liquide céphalo-rachidien montre : albumine 0,30 cellules : P = 1,6; L = 21.
Benjoin (± ± ± ± 222222 11 000) OT.

Traitement :

6 injections d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* par voie intra-rachidienne sous couverture antibiotique. Dès la

deuxième injection il y a amélioration subjective de l'acuité visuelle, et diminution des céphalées. A la 4e injection acuité visuelle O.G. 9/10 - O.D. 2/10.

Résultats immédiats :

— Il y a *disparition* du nystagmus horizontal gauche, des céphalées, des phénomènes dysesthésiques, des troubles sphinctériens.

— Il y a *amélioration* très sensible de la vue (O.G. 9/10 au lieu de 5/10, du maintien de la posture; mais il persiste une petite diminution de la force musculaire de la jambe gauche ; amélioration liquidienne : Benjoin (0000012100000000).

Nous avons revu Madame V... fin octobre 1961, soit 4 mois après la fin du traitement. A ce moment l'acuité a baissé par rapport à sa sortie : (O.D. 2/10, sans changement ; O.G. 6/10, contre 9/10 en juin). De plus, des troubles sphinctériens à type de pollakiurie ont réapparu. Il n'y a pas de syndrome cérébelleux, pas de nystagmus, déficit moteur M.I.G. : signe de Barré.

La malade est soumise à un second traitement par l'*Acétate de Methyl Prednisolone* par voie intra-rachidienne à raison de 3 injections par semaine, elle reçoit en tout 6 nouvelles injections, à dose croissante de 20 à 40 mg, par injection. Cette seconde cure est parfaitement bien tolérée et l'on note : une disparition des troubles sphinctériens et une amélioration des troubles moteurs (il n'y a plus de signe de Barré). Du point de vue oculaire l'acuité visuelle à gauche reste à 6/10.

En conclusion, cette Sclérose en Plaques qui évolue depuis 7 ans a été très améliorée au cours d'une premier traitement, amélioration portant sur les troubles sphinctériens, et les troubles oculaires. Malheureusement, ce ne fut qu'une rémission d'assez courte durée puisque les troubles oculaires réapparurent 4 mois après. Si un second traitement fut parfaitement toléré il n'eut pas d'effet bénéfique sur les troubles oculaires; par contre, l'on notait une régression des troubles sphinctériens et du syndrome moteur.

Revue en février 1962, Madame V... présente à nouveau un nystagmus dans le regard latéral gauche, une hémiparésie gauche légère, mais il n'y a pas de troubles sphinctériens. L'A.V. à gauche est à 7/10.

Observation 5.

Mme M... Andrée, 33 ans.

Début en juillet 1957 par des paresthésies dans les membres inférieurs, avec sensation de dérobement des membres inférieurs. Puis apparition d'une diplopie. L'examen neurologique est alors normal; l'analyse du liquide céphalo-rachidien est normale.

En avril 1959, la diplopie est plus importante; il y a une parésie des quatre membres (parésie légère). L'examen neurologique révèle alors une abolition du cutané abdominal gauche, un cutané plantaire indifférent des deux côtés, un nystagmus. On note une petite réaction cellulaire dans le liquide avec 4,5 lymphocytes/mm3.

A partir de ce moment, la maladie évolue par poussées périodiques, tous les trois mois environ, avec régression des troubles, mais sans retour parfait à la normale chaque fois.

En août 1961, la malade est hospitalisée à la clinique neurologique de Purpan. Elle présente alors :

— une paraplégie spasmodique, avec Babinski bilatéral, la rendant *grabataire.*

— un syndrome cérébellleux quasi complet avec dysmétrie, adiadococinésie, dysarthrie très importante.

— abolition des réflexes cutanés abdominaux,

— nystagmus dans le regard latéral gauche, avec diplopie (l'acuité visuelle est à 7/10 à droite et à gauche).

— des troubles sphinctériens : alternance de rétention et de pollakiurie.

La campimétrie montre un petit scotome central relatif aux couleurs (vert).

Le liquide céphalo-rachidien : albumine, 0,18 — 4 cellules; le Benjoin est normal.

Traitement :

Début août, la malade reçoit 20 mg de Cortancyl par jour; puis elle est soumise au traitement intra-rachidien le 18 août. Dès la deuxième injection, il y a une amélioration des troubles sphinctériens, alors que le Cortancyl avait été sans effet sur ces troubles.

A la troisième injection, la malade présente une petite réaction méningée (vomissements, température, céphalées), avec ballonnement abdominal : ce tableau dure cinq jours.

Le traitement est repris neuf jours après. Le lendemain de la quatrième injection, très grosse amélioration du syndrome cérébelleux à gauche (la malade peut manger seule), mais cette amélioration ne dure que douze heures.

Par la suite, malgré trois nouvelles injections, le tableau ne changera plus.

Résultats immédiats après traitement :

— *Disparition* des troubles sphinctériens.

— *Pas de modification* du syndrome pyramidal, du syndrome cérébelleux, des signes oculaires.

Nous avons revu Mme M... début décembre 1961. Après une amélioration de trois semaines environ, les troubles sphinctériens ont réapparu. Le tableau clinique est le même qu'à la sortie en septembre 1961. Le liquide céphalo-rachidien est toujours normal.

On refait alors une injection de 20 mg d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* par voie intra-rachidienne. Six heures après apparaissent des vertiges intenses et une asthénie qui persiste plusieurs jours. Il n'y a pas de syndrome méningé. On arrête alors le traitement sans avoir noté d'amélioration.

En février 1962, l'état de la malade s'est encore aggravé, le tremblement intentionnel est accru; la malade reste grabataire.

En conclusion, nous étions en présence d'une Sclérose en Plaques assez récente (cinq ans), grave, évoluant par poussées très rapprochées, dont les troubles cérébelleux n'ont été améliorés que de façon fugace (douze heures) par ce traitement et dont les troubles sphinctériens n'ont régressé totalement que pendant trois semaines. De plus, cette malade a présenté à deux reprises une réaction d'intolérance.

Observation 6.

M. M... Joseph, 41 ans.

Début en 1955; léger déficit moteur au niveau des membres inférieurs, précédé de troubles de l'équilibre et de phénomènes paresthétiques dans les membres inférieurs.

Une Sclérose en Plaques est suspectée dès ce moment et traitée par Cortrophine Retard et Becillan.

En 1956, nouvelle poussée : syndrome pyramidal bilatéral des membres inférieurs nystagmus dans le regard latéral droit. Le malade est alors traité par de l'Hydrocortancyl : en cours de traitement apparaissent des vertiges.

En 1958, hospitalisation; le malade présente alors :

— un syndrome pyramidal des membres inférieurs avec Babinski bilatéral.
— un nystagmus dans le regard latéral droit.
— une abolition des réflexes cutanés abdominaux.
— Il n'y a pas de syndrome cérébelleux.

En juillet 1961, nouvelle poussée déterminant son hospitalisation en août. L'examen neurologique met en évidence :

— une paraplégie spasmodique prédominant à gauche (la marche est impossible); il y a une grosse diminution de la force musculaire; les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, mais pas de Babinski.

— une adiadococinésie sans dysmétrie ni tremblements.

— un nystagmus horizontal bilatéral.

Le malade accuse, en outre, des vertiges, des troubles de la vue (brouillard devant les yeux), une pollakiurie diurne des décharges électriques à la flexion de la tête, et des fourmillements dans les extrémités.

Le malade est alors soumis au traitement intra-rachidien; il recevra 150 mg environ d'*Acétate de Méthyl Prednisolone,* sous couverture antibiotique générale, sans qu'il soit noté de phénomènes d'intolérance. Il n'y a jamais eu de réactions albumino-cytologiques.

Dès la deuxième injection nous constaterons une amélioration importante des troubles sphinctériens

Résultats immédiats en fin de traitement :

— *disparition* des troubles sphinctériens.

— *légère amélioration* du syndrome pyramidal, surtout de la spasticité; la force musculaire est elle-même améliorée.

En février 1962 (soit cinq mois après le traitement) : l'amélioration des troubles sphinctériens persiste, mais il y a rechute des troubles moteurs.

En conclusion, Sclérose en Plaques évoluant depuis six ans, dont chaque poussée laisse des séquelles importantes. Le traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* a été bien supporté et a entraîné une disparition des troubles sphinctériens.

Observation 7.

Mme G... Lise-Marie, 27 ans, 1 enfant.

Début en février 1959 : Après une fausse couche,

apparaît une « raideur » du membre inférieur gauche, suivie de deux épisodes successifs d'amaurose régressant l'un et l'autre spontanément. A leur suite, apparaît une diplopie régressive également spontanément.

En mai 1959, présence de :

— un syndrome pyramidal : réflexes vifs, Babinski bilatéral.

— un syndrome cérébelleux, prédominant aux membres inférieurs.

— des troubles sensitifs, prédominant à la jambe gauche où le diapason n'est pas perçu.

— les cutanés sont abolis, il n'y a pas de nystagmus.

Depuis février 1959, cette malade a été traitée par les corticoïdes (par voie générale) et, néanmoins, cette Sclérose Multiple évoluera par poussées survenant tous les deux mois, avec troubles moteurs et sphinctériens.

En septembre 1961, nouvelle poussée; tout d'abord, instabilité à la marche, puis installation d'une para-parésie.

En octobre 1961, cette malade ne marche pas et présente :

— une paraplégie prédominant à gauche : les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et polycinétiques, Babinski bilatéral.

— des troubles sphinctériens (pollakiurie).

— des troubles sensitifs subjectifs, fourmillements dans les extrémités.

— une abolition des réflexes cutanés abdominaux.

— nystagmus dans le regard latéral.

— le liquide céphalo-rachidien est normal.

Traitement :

La malade est traitée par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* intra-rachidien suivant le schéma classique. En plus, de la couverture antibiotiques elle continue à prendre des corticoïdes par voie générale (Triamcinolone 16 mg,

que l'on baissera progressivement à 8 mg après la quatrième injection sous-arachnoïdienne.

Huit heures après la première injection, il y a une récupération motrice à gauche (la malade peut bouger sa jambe).

Dès la deuxième injection de 24 mg d'*Acétate de Méthyl Prednisolone*, il n'y a plus de déficit musculaire à gauche à la manœuvre de Barré, et les troubles sphinctériens ont disparu.

A la troisième injection, 28 mg, amélioration plus notable encore des troubles moteurs : il y a disparition du pied tombant à gauche.

La quatrième injection est suivie de céphalées et de nausées, de raideur de la nuque; le traitement est alors arrêté pendant sept jours. Durant cette période, on notera une recrudescence des troubles de l'équilibre et une tendance à la rétention urinaire.

A la sixième injection, la rétention d'urine s'améliore.

La septième injection est suivie de céphalées banales, sans nausées, sans raideur sans réaction du liquide.

Résultats immédiats à la sortie :

— *Amélioration très importante* de la force musculaire, la marche est normale; Mme G... a pu monter en courant deux étages d'escaliers.
— *Disparition* des troubles sphinctériens et des troubles sensitifs.
— *Amélioration* très sensible de l'équilibre.
— *Il persiste* un léger nystagmus.

En février 1962, soit trois mois après le traitement, l'état de la malade est tout à fait satisfaisant. Elle mène une vie normale, conduit sa voiture. Mme G... signale, de plus, qu'avant le traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* en dehors des poussées, son état n'a jamais été aussi bon que maintenant.

En conclusion, il s'agissait d'une Sclérose en Plaques récente, trois ans, évoluant par poussées survenant tous

les deux mois, qui a hautement bénéficié du traitement, qui a agi tant sur les signes moteurs que sphinctériens.

Observation 8.

Mme C... Louise, 28 ans.

Malade ayant présenté un rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 15 ans.

En mars 1958, première poussée : vertiges, diplopie avec amaurose, phénomènes paresthétiques au niveau des membres inférieurs. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Ces troubles régressent alors spontanément sans aucun traitement.

En mai 1958, seconde poussée identique à la première, traitée par Naïodine et Vitamine B1.

Troisième poussée en juin 1959. Il y a avant tout un syndrome vestibulaire : vertiges, nystagmus; l'examen O.R.L. révèle une hyper-excitabilité vestibulaire La malade est alors traitée par de l'Hydrocortancyl dix jours par mois.

En octobre 1961, la malade présente :

— des troubles intenses de l'équilibre, il y a impossibilité complète de station debout et même assise.
— un nystagmus bilatéral horizontal.
— un important syndrome cérébelleux avec grosse dysmétrie prédominant aux membres supérieurs et tremblements intentionnels.
— des troubles sphinctériens de type rétentionnels.
— il n'y a pas de troubles moteurs : la force musculaire est normale, mais aux membres inférieurs il y a une asymétrie des réflexes rotuliens : le droit est beaucoup plus vif.
— il n'y a pas de troubles oculaires : fond d'œil et acuité visuelle sont normaux.
— le liquide céphalo-rachidien est normal.

En quinze jours, se fait une amélioration spontanée, sans corticothérapie locale ou générale. Mais persistent de gros troubles de l'équilibre et des troubles sphinctériens.

C'est alors que la malade est soumise au traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone*. La malade recevra six injections, soit 180 mg.

Dès la troisième injection, régression des troubles de l'équilibre; la malade marche beaucoup mieux. En fin de traitement, nous constaterons également une disparition des troubles sphinctériens.

Résultats immédiats :

Bien que l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* ait été utilisé après une première amélioration spontanée de la poussée évolutive, il a entraîné une *amélioration* très nette des troubles de l'équilibre. Du tableau clinique que nous avons détaillé précédemment, il ne reste plus qu'une très légère dysmétrie et une petite augmentation du polygone de sustentation à la marche.

Cette amélioration n'a duré qu'une quinzaine de jours. Puis la marche est devenue difficile, la mlade devant s'appuyer aux meubles pour marcher, avec de gros troubles de l'équilibre. A des phénomènes paresthésiques de la main droite s'ajouta une diplopie d'une durée de trois jours. Enfin, les troubles sphinctériens à type d'incontinence apparurent.

En février 1962, Mme C... est réhospitalisée. Elle est alors grabataire. L'examen neurologique objective :

— une paraplégie complète avec Babinski bilatéral, réflexes ostéotendineux vifs et polycinétiques; pied tombant à droite.

— un syndrome cérébelleux : tremblement statique, dysmétrie légère, parole scandée.

— un nystagmus.

Mme C... présente encore des paresthésies prédominant aux membres inférieurs et des troubles sphinctériens à type d'incontinence urinaire.

Elle est alors soumise à une nouvelle série d'injections. Dès la deuxième injection : disparition des paresthésies; mais, surtout, la malade peut se lever. A la quatrième injection : disparition des troubles sphinctériens.

En fin de traitement (sept injections), nous constaterons :

— une disparition des troubles sphinctériens et des paresthésies.

— une amélioration nette des troubles moteurs portant plus sur la spasticité que sur la force musculaire. La malade peut marcher.

— une régression moins importante des syndromes cérébelleux et vestibulaires : la démarche reste encore très ataxique.

En conclusion, Sclérose en Plaques évoluant par poussées rapprochées. Amélioration, une première fois, par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone;* mais, amélioration transitoire, suivie d'une rechute. Le même traitement, institué une deuxième fois, a permis une récupération spectaculaire; ces deux séries de traitement furent très bien tolérées.

Observation 9.

Mlle B. A.... Danielle, 18 ans.

Début fin 1960, par une parésie du pied droit, régression partielle. Puis, quelques mois après, la malade éprouve des difficultés pour discerner la forme et la couleur des objets.

En avril 1961, paraplégie, le liquide céphalo-rachidien montre alors une albumine à 0,50. Hospitalisation à Bordeaux. La malade est traitée pendant un mois environ par le Cortancyl.

En novembre 1961, hospitalisation à la Clinique neurologique :

— paraplégie spastique prédominant à droite, avec Babinski bilatéral et clonus du pied à droite.
— abolition des réflexes cutanés abdominaux.
— troubles sphinctériens à type de rétention.
— ébauche de syndrome cérébelleux, avec légère dysmétrie à gauche, et tremblements intentionnels à droite.
— pas de nystagmus.
— vertiges et troubles de l'équilibre (augmentation du polygone de sustentation au repos).
— le liquide céphalo-rachidien montre : albumine, 0,45; cellules : L. 8,3 — P., 0,4. Le Benjoin est normal.

Traitement :

Acétate de Méthyl Prednisolone intra-rachidien, suivant le cadre que nous avons donné dans le chapitre précédent.

A la troisième injection, diminution de la spasticité et amélioration liquidienne : albumine, 0,32; cellules, 4,2.

A la cinquième injection (36 mg), disparition des troubles sphinctériens. Le liquide céphalo-rachidien : albumine, 0,50; cellules, 3,1.

En fin de traitement, il y a :
— une *disparition* des troubles sphinctériens.
— une *diminution* de la spasticité et *amélioration* de la force musculaire.
— les troubles de l'équilibre et le syndrome cérébelleux n'ont pratiquement pas été influencés.
— le liquide céphalo-rachidien nous montre alors : albumine, 0,78; cellules : L. 1,1 — P. 0,2.

En février 1962, l'amélioration constatée en fin de traitement (fin novembre 1961) n'a été que de courte durée; en effet, très rapidement, cette malade fit une nouvelle poussée. Les troubles sphinctériens ont réapparu, le syndrome pyramidal est complet aux membres inférieurs, les phénomènes paresthésiques sont importants.

En conclusion, il s'agit là d'une Sclérose Multiloculaire d'apparition récente, évoluant par poussées aiguës très rapprochées. On peut même dire qu'il n'y a pratiquement jamais eu de rémission importante. Cette malade, qui a bien supporté le traitement intra-rachidien, n'en a retiré que des bénéfices transitoires.

Observation 10.

M. S..., Jacques, 36 ans.

Début, en 1952 par une diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs accompagnée de douleurs. Rétrocession rapide.

Deuxième poussée en 1955, paraplégie, syndrome cérébelleux important prédominant à droite, et troubles sphinctériens. Cette poussée a duré trois mois.

Puis nous notons de nouvelles poussées en 1956, 1958, 1959 et 1961. A chacune de ces poussées, le malade fut soumis à une corticothérapie générale qui se révéla sans effets.

En octobre 1961, M. S..., hospitalisé dans le Service de Neurologie, fait une pleurésie droite traitée par antibiotiques massifs; durant cette période, on ne peut entreprendre le traitement de la Sclérose Multiple par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone.*

L'examen neurologique objective :

— une paraplégie spastique, très importante (réflexes vifs et polycinétiques, Babinski bilatéral, clonus du pied droit). Le malade est grabataire depuis un an et présente une escharre sacrée importante.

— un syndrome cérébelleux particulièrement intense prédominant à droite, avec tremblements permanents, dysmétrie, dysarthrie (la parole est hachée, scandée, explosive), impossibilité totale d'écrire et de manger seul.

— gros troubles sphinctériens à type d'incontinence permanente : l'émission d'urines n'est pas perçue.
— les réflexes cutanés abdominaux sont abolis.
— pas nystagmus, pas de douleurs, pas de troubles oculaires.
— le liquide céphalo-rachidien montre : albumine, 0,36; cellules, 1.

Traitement :

En plus de la couverture antibiotique, le malade reçoit 10 mg de Cortancyl par jour. Les injections d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* seront toujours très bien tolérées. En cours de traitement, il y eut un petit épisode fébrile, d'origine vésicale, qui nous obligea à retarder de quelques jours la quatrième injection.

Résultats immédiats en fin de traitement :

Il n'y a pratiquement pas eu d'amélioration; néanmoins, on peut noter une régression légère du syndrome cérébelleux statique : la dysarthrie et les tremblements sont mons intenses. De plus, si l'incontinence persiste, l'émission des urines est maintenant perçue.

Nous n'avons pas pu revoir M. S... depuis sa sortie.

En conclusion, il s'agit d'une Sclérose en Plaques ancienne et fixée, grave, pour laquelle l'amélioration que nous avons notée n'est que subjective. Il faut noter chez ce malade grabataire le très bon effet euphorisant du traitement.

Observation 11.

Mme L..., Gisèle, 47 ans, 4 enfants.

Depuis quelques années, cette malade se plaint de céphalées importantes et de vertiges intermittents.

En août 1961, apparaît une maladresse des membres inférieurs évoluant lentement vers une paraplégie spas-

tique et précédée depuis un mois de dysesthésies au niveau des extrémités.

A l'entrée dans le Service, en novembre 1961, la malade présente :

— une paraplégie spasmodique : les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, Babinski bilatéral. La station debout est impossible sans aide, la marche est impossible, même avec soutien.

— un déficit musculaire des membres supérieurs.

— un syndrome cérébelleux bilatéral prédominant aux membres supérieurs : dysmétrie.

— une abolition des réflexes cutanés abdominaux.

— pas de troubles sphinctériens, pas de nystagmus, pas de troubles oculaires.

Un radiographie de la charnière cervico-occipitale est pratiquée et ne montre aucune anomalie.

La ponction lombaire ne révèle pas de blocage, la pression liquidienne = 32; enfin, le liquide céphalo-rachidien montrera une albuminorachie : 0,60 — et 12,5 lymphocytes.

En présence de ce syndrome cérébello-pyramidal, tous examens étant normaux par ailleurs, le diagnostic de Sclérose Multiloculaire est posé.

La malade reçoit alors deux injections d'*Acétate de Méthyl Prednisolone,* soit 52 mg. On note alors une amélioration très sensible du syndrome pyramidal. En effet, la mlade peut marcher, avec appui; la station debout est possible, sans aide.

Le traitement est alors interrompu pendant un mois pour un épisode fébrile intercurrent d'origine urinaire.

Une nouvelle série, de sept injections cette fois, est entreprise. Le liquide céphalo-rachidien montre alors : une albuminorachie à 0,68; il y a 2,8 lymphocytes.

Du point de vue clinique, la malade ne s'est pas aggravée pendant cette interruption de traitement.

Durant cette deuxième cure réapparaissent des trou-

bles de la marche, mais cependant moins importants qu'à l'entrée en novembre 1961.

En fin de traitement, nous avons constaté :

— une *amélioration liquidienne :* albumine, 0,35; cellules, 0,5.

— une *légère diminution* de l'hypertonie et une *diminution plus franche* de la dysmétrie.

En conclusion, malade ayant une Sclérose en Plaques à prédominance spinale, chez laquelle nous n'avons noté qu'une diminution du syndrome cérébelleux, mais dont le déficit moteur n'a pas été influencé.

Observation 12.

Mme H..., Marie, 36 ans.

Début de la maladie en avril 1957, deux mois après un accident de la circulation, par des troubles de la marche survenant progressivement; ces troubles revêtent le type d'une claudication médullaire.

Pendant les cinq ans qui suivent, nous n'avons pu avoir de notions de poussées évolutives.

En septembre 1961, nouvelle poussée se traduisant par un déficit moteur qui amène son hospitalisation dans le service de M. le Professeur Mertel. Le diagnostic de Sclérose en Plaques est alors posé.

La malade repart chez elle après avoir refusé de prolonger son séjour hospitalier.

Nous la voyons en décembre 1961, elle présente alors:

— une paraplégie incomplète prédominant à gauche et surtout spastique (Babinski bilatéral, réflexes ostéo-tendineux vifs), la marche est possible mais pénible.

— un syndrome cérébello-vestibulaire avec : dysmétrie à gauche, adiadococinesie, signe de Romberg positif et nystagmus dans le regard latéral.

— les cutanés abdominaux sont abolis.
— il n'y a pas de troubles oculaires, ni de troubles sphinctériens.
— le fond d'œil révèle des cicatrices de névrite rétrobulbaire, la ponction lombaire ne montre pas de blocage, le liquide céphalo-rachidien est normal, vitesse de sédimentation et formule de numération sont normales.

La malade est alors soumise au traitement intra-rachidien par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone.* Elle recevra six injections, soit 220 mg, avec 1,5 g de *Tifomycine* par voie générale.

Ce traitement est bien toléré. Nous constatons à la sortie :

— une *disparition* du nystagmus.
— une *diminution* nette du syndrome spastique, rendant la marche beaucoup plus aisée.
— le syndrome cérébelleux n'a pas été influencé par le traitement.

Nous n'avons pas revu depuis cette malade.

En conclusion, Sclérose en Plaques apparue il y a quatre ans, évoluant lentement, bien tolérée, qui a été favorablement influencée par le traitement intra-rachidien. On a pu noter, en effet, une très sensible amélioration du déficit moteur et une disparition totale du nystagmus.

Observation 13.

Mme V... Henriette, 32 ans.

Début de la maladie en 1956, après une grossesse, par un épisode parétique du membre supérieur gauche avec hypoesthésie dans le même territoire, des douleurs à type de brûlures dans la région inter-scapulo-vertébrale gauche. Ce tableau disparaît spontanément sans séquelles fonctionnelles.

Puis, à trois ou quatre reprises, baisse de l'acuité visuelle d'une durée d'une demi-heure environ chaque fois, et rétrocédant totalement.

En 1960, phénomènes paresthésiques dans le membre inférieur gauche, mais sans déficit moteur.

En décembre 1961, sensation de dérobement de la jambe gauche, mais la marche reste possible pendant une semaine, accompagnée de dysesthésies. Puis, diffusion des troubles moteurs et sensitifs à droite, en même temps qu'apparaissent des troubles sphinctériens.

A l'entrée (décembre 1961) l'examen neurologique objective :

— une paraplégie flasco-spasmodique (les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, Babinski bilatéral), mais il y a ébauche de flexion des membres inférieurs.

— des cutanés abdominaux abolis.

— des troubles sphinctériens à type d'incontinence avec constipation rebelle.

— un syndrome cérébello-vestibulaire : vertiges, tremblements intentionnels prédominant à gauche et aussi tremblements statiques minimes; un nystagmus rapide et petit dans le regard latéral.

— des troubles sensitifs majeurs : il y a anesthésie remontant jusqu'à D10.

— des troubles sensitifs subjectifs à type de décharges électriques dans les membres inférieurs.

— le fond d'œil montre une décoloration du segment temporal de la papille. Le liquide céphalo-rachidien est perturbé : albumine, 0,70; cellules, P=4,8, L=14,8. Le Benjoin est normal; il n'y a pas de blocage.

La présence d'un syndrome cérébelleux et surtout du nystagmus à côté de cette paraplégie flasco-spasmodique, sensitivo-motrice avec troubles sphinctériens, nous permet de poser le diagnostic de Sclérose Multiple.

Traitement :

Neuf injections, soit 340 mg, d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* par voie intra-rachidienne. Le traitement est bien supporté.

A la deuxième injection, amélioration liquidienne : albumine, 0,55; cellules : L=11,8; P=4,8.

A la troisième injection, amélioration liquidienne encore plus importante : albumine, 0,28; cellules : P=1, L=3,6.

En fin de traitement, en janvier 1962, le liquide céphalo-rachidien montre alors : albumine, 0,28; cellules : 1/mm3.

Résultats à la sortie :

— le liquide céphalo-rachidien *s'est normalisé.*
— *amélioration partielle* du syndrome cérébelleux : la dysmétrie persiste, mais plus légère.
— une hypoesthésie superficielle a remplacé l'anesthésie.
— si les troubles urinaires persistent, par contre, la sensibilité sphinctérienne est normale.

En conclusion, Sclérose en Plaques relativement ancienne que nous avons vue en cours de poussée spinale aiguë (véritable myélite dégénérative), fort peu améliorée par le traitement. A noter, néanmoins, la normalisation de la formule liquidienne sous *Acétate de Méthyl Prednisolone.*

Observation 14.

M. B... André, 42 ans.

Début de la maladie, en avril 1950, par un brutal dérobement des jambes, avec vertiges, amaurose, et très probablement un syndrome cérébelleux, cette première poussée ayant permis d'invoquer un « kyste » du cervelet. Vitaminothérapie; durée de la poussée, un mois. En été

1950, l'acuité visuelle est normale. Le malade reprendra une activité professionnelle jusqu'en 1959, ne se plaignant, durant toute cette période, que d'une fatigabilité plus grande.

Au printemps 1959, nouvelle poussée aussi brutale que la première, survenant au cours d'une cure à Amélie-les-Bains. Au réveil, paraplégie totale, sensation vertigineuse et tremblements. Il n'y a plus eu d'amélioration et le malade, progressivement deviendra grabataire.

En décembre 1961, il présente :

— un syndrome pyramidal très important, prédominant aux membres inférieurs. Le malade ne peut décoler ses jambes du plan du lit. La spasticité est nette, les réflexes ostéo-tendineux sont très vifs, tant à droite qu'à gauche, il y a un signe de Mendel-Betchterew bilatéral, clonus du pied bilatéral prédominant à droite où il est souvent spontané. Il y a un Babinski bilatéral. Aux membres supérieurs, les réflexes sont très vifs, il y a hypertonie.

— un syndrome cérébelleux, majeur, prédominant aux membres supérieurs : dysarthrie importante, tremblements statiques et dysmétrie.

— des troubles sphinctériens : incontinence et perte de la sensibilité du sphincter vésical.

— une paralysie des III, IV, VI.

— la sensibilité profonde est abolie, la sensibilité superficielle normale; il y a astéréognosie.

— le fond d'œil est normal; le liquide céphalo-rachidien est normal.

Le lendemain de son entrée dans le service le malade fait une poussée aiguë mésocéphalique avec troubles respiratoires importants (dyspnée, encombrement). Poussée thermique. L'examen O.R.L. périphérique est normal.

Le traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone*, retardé par cette poussée aiguë, n'est entrepris que début janvier. Le lendemain de la deuxième injection, le malade

fait une nouvelle poussée bulbaire qui rétrocède en six heures.

Après la quatrième injection, amélioration sensible de la spasticité au niveau du membre supérieur gauche..

Après la cinquième injection, diminution encore plus sensible de la spasticité, au niveau du membre supérieur gauche et aussi légère amélioration à droite. Au niveau des membres inférieurs, il y a possibilité de flexion des jambes, mais l'extension est impossible.

Par ailleurs, la paralysie des III, IV et VI a disparu. Il n'y a pas de nystagmus.

Quatre jours après la dernière injection, nouvelle poussée bulbaire : troubles respiratoires, température; malade angoissé. Cette poussée rétrocède en six heures.

Résultats immédiats :

— *disparition* de la paralysie oculaire.

— *diminution* de l'hypertonie du membre supérieur gauche.

— *diminution* nette du tremblement, le malade a pu manger seul. Mais la force musculaire n'a pas été touchée et l'astéréognosie persiste.

En conclusion, il s'agissait d'une Sclérose Multiloculaire ancienne, à un stade très avancé, évoluant par poussées mésocéphaliques actuellement. Si l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* a donné ici des résultats spectaculaires (disparition de la paralysie oculaire), il n'a pas empêché les poussées bulbaires.

Observation 15.

M. S... Alain, 15 ans.

En juin 1961, des fourmillements apparaissent dans la loge antéro-externe de la jambe gauche, durant un mois environ.

En juillet 1961, grosse fatigabilité à la course et apparition d'un steppage gauche à la fatigue; depuis, il y a aggravation de ce steppage sans aucune rémission.

En novembre 1961, diminution de la force musculaire de la main gauche.

En décembre 1961, apparition d'une dysurie intermittente.

Hospitalisé en janvier 1962; on constate :

— *au point de vue moteur :* steppage et rotation interne du pied gauche, déficit musculaire à gauche (signes de Barré et Mingazzini positifs), des réflexes ostéo-tendineux polycinétiques à gauche, avec un frémissement de la rotule à gauche; il n'y a pas de véritable clonus. Babinski bilatéral.

— Au niveau du membre supérieur, on note une hypotonie à gauche.

— cutané abdominal gauche aboli, droit diminué.

— des troubles sphinctériens : difficulté à la miction.

— pas de syndrome cérébello-vestibulaire : pas de nystagmus; pas de troubles oculaires : le fond d'œil, l'acuité visuelle et le champ visuel sont normaux.

— le liquide céphalo-rachidien montre : albumine, 0,30; cellules P=1,2, L=0,6.

— hypoesthésie cornéenne.

Le malade est mis sous traitement intra-rachidien. Ce traitement sera très bien toléré. Il recevra 260 mg d'*Acétate de Méthyl Prednisolone.*

En fin de traitement, liquide céphalo-rachidien : Albumine, 0,33; cellules, P=0,5; L=2,6.

Résultats immédiats :

— *disparition* des troubles sphinctériens apparue dès la deuxième injection.

— *amélioration* de la marche : si le steppage persiste, la rotation interne du pied gauche a disparu; d'autre part, disparition du frémissement de la rotule.

En conclusion, Sclérose en Plaques récente (six mois), apparue chez un jeune, évoluant par poussées rapprochées. Le traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* a entraîné une amélioration sensible du déficit moteur et une disparition des troubles sphinctériens.

Observation 16. (Profeseur Geraud).

M. K... Charles, 46 ans.

Début en novembre 1959 par une diminution de la force musculaire à droite, avec tendance au steppage après effort; l'extension dorsale du gros orteil et du pied reste diminuée.

— diminution de la force musculaire aux épreuves de Barré et Mingazzini à droite.
— réflexe rotulien à droite polycinétique.
— Babinski net à droite, parfois spontané; variable à gauche.

En outre, on note une hypoesthésie thermo-algésique au pied et à la jambe droite. La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant 0,5 d'albumine/00.

En février 1962, le malade fait une seconde poussée; il présente alors :

— une parésie du membre inférieur droit, sans contracture, avec réflexes ostéo-tendineux vifs et signe de Babinski; à gauche, le réflexe cutané plantaire est indifférent.
— une parésie de la main droite.
— des phénomènes paresthésiques au niveau de la main droite, du thorax (douleur en ceinture) et des cuisses.
— des troubles sphinctériens : alternance d'incontinence et de rétention.
— il n'y a pas de syndrome cérébello-vestibulaire, de nystagmus, de signes oculaires.

— le liquide céphalo-rachidien montre : Albumine, 0,50; cellules, 2. Le Benjoin colloïdal est normal. La ponction lombaire ne montre pas de blocage.

— l'examen radiologique est sans anomalies.

M. K... est alors soumis à une série de huit injections intra-rachidiennes d' *Acétate de Méthyl Prednisolone,* soit 300 mg.

— Dès la troisième injection, disparition des troubles sphinctériens et diminution des paresthésies.

— Puis amélioration progressive des troubles moteurs.

En fin de traitement :

— Il n'y a plus de troubles sphinctériens, de paresthésies des membres inférieurs et de douleurs thoraciques.

— On note une amélioration de la force musculaire.

— Mais il persiste des fourmillements au niveau des mains, une gêne dans les mouvements délicats et à la montée des escaliers.

— Le liquide céphalo-rachidien objective une réaction cellulaire (70 lymphocytes/mm3).

En conclusion, il s'agissait d'une Sclérose en Plaques à sa deuxième poussée, Sclérose en Plaques apparue il y a trois ans. Le traitement détermina une disparition des troubles sphinctériens et une amélioration importante des troubles moteurs. Si ce traitement fut toujours bien toléré, on doit néanmoins signaler une réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien.

En plus des seize observations de Sclérose en Plaques que nous venons d'exposer, nous rapportons deux cas de « Myélites » qui peuvent aussi entrer dans le cadre de la Slérose en Plaques (forme spinale) et qui ont été soumises au traitement intra-rachidien d'*Acétate de Méthyl Prednisolone.*

Observation 17. (Professeur GERAUD.)

Mme V... Jacqueline, 37 ans.

En août 1960, crise de sciatique droite d'une durée approximative de trois mois.

Nouvelle crise très violente en février 1961, traitée par suspension-tractions; la malade est améliorée. Mais reprise des crises douloureuses au mois de mai 1961 et apparition d'un pied tombant. C'est alors que l'on constate un signe de Babinski bilatéral et des réflexes ostéo-tendineux vifs aux membres inférieurs. Un méthiodal pratiqué alors montre une hernie discale siégeant en LIV-LV du côté droit. Cette malade est opérée le 9 mai 1961 (Professeur LAZORTHES) : exérèse d'une grosse hernie discale. Les douleurs sciatiques disparaissent, il y a amélioration de la paralysie du sciatique poplité externe. Seules persistent les lombalgies.

En octobre 1961, déficit moteur des deux membres inférieurs évoluant vers la paraplégie. La marche est troublée; il y a des contractures nettes, les réflexes ostéo-tendineux sont toujours très vifs aux membres inférieurs; Babinski bilatéral.

Une ponction lombaire, pratiquée en novembre, ne montre pas de blocage : albuminorachie à 0,40 ; cellules 10.

On pratique alors trois injections d'*Acétate de Méthyl Prednisolone* (80 mg).

A la seconde injection, la malade présentera des céphalées, des vertiges (calmés par des injections d'eau distillée) et une rétention d'urines pendant 24 heures.

A la fin du traitement, l'amélioration est importante, la marche est possible, souple.

Deux mois plus tard, en février 1962, persistance de cette amélioration : la marche est quasi normale, mais la malade se fatigue vite. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Babinski très net à droite, réflexe cutané plantaire

indifférent à gauche. Pas de nystagmus. On note simplement un petit tremblement de la main droite.

En conclusion, paraplégie d'apparition récente pour laquelle le diagnostic de Sclérose en Plaques n'a pas été formellement éliminé. Le déficit moteur a très rapidement régressé sous traitement. Seule l'évolution ultérieure précisera le diagnostic.

Observation 18.

M. C... Alban, 39 ans.

Début, en juin 1960, par des paresthésies d'intensité croissante. A ce moment, après une marche à pied de 4 kms, aparaît brutalement une « gêne à la marche ». Le malade est alors hospitalisé dans le Service de Neurologie et présente :

— une gêne à la montée des escaliers.

— une claudication médullaire au bout de cent à deux cents mètres, à droite.

— une dysurie transitoire.

L'examen neurologique objective :

— un syndrome pyramidal bilatéral des membres inférieurs avec clonus et Babinski bilatéraux; les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

— une abolition des réflexes cutanés abdominaux et crémastériens.

— le liquide céphalo-rachidien est normal.

De juillet 1960 à décembre 1961, persistance et aggravation du syndrome spastique, le malade n'a pas repris son travail.

En janvier 1962, nouvelle hospitalisation qui révèle :

— une paraplégie spasmodique. La marche est impossible, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et polycinétiques, clonus et Babinski bilatéraux,

diminution de la force segmentaire, surtout à gauche.

— une abolition des réflexes cutanés abdominaux et une diminution du réflexe médio-pubien (pas de réponse supérieure).

— des fourmillements dans le bras droit et la face.

— une dysurie : nécessité de « pousser » à la miction.

— pas de syndrome cérébello-vestibulaire, pas de nystagmus.

— le fond d'œil et l'acuité visuelle sont normaux.

— la ponction lombaire ne montre pas de blocage, la pression est normale; le liquide montre : albumine, 0,35; cellules, 0,4; le Benjoin est normal.

— une radiographie de la charnière atlo-occipitale ne montre aucune anomalie.

Traitement :

Six injections d'*Acétate de Méthyl Prednisolone.*

A la deuxième injection, amélioration subjective du déficit moteur.

A la cinquième injection, amélioration notable de la marche; il est curieux de noter que la marche est très aisée le soir seulement.

Résultats immédiats. — A la sortie :

— *Disparition* des troubles sphinctériens.

— *Amélioration* de la marche, qui peut s'effectuer sans canne. Si la paraplégie persiste, elle est moins spastique.

En conclusion, il s'agissait d'une myélite évoluant depuis près de deux ans, mais sans qu'il ait été noté de rémission spontanée. Sous traitement, les troubles sphinctériens ont disparu et le syndrome pyramidal s'est amélioré.

RÉSULTATS CLINIQUES IMMÉDIATS OBTENUS DANS NOS 16 CAS DE SCLÉROSE EN PLAQUES

OBSERVATIONS	Troubles moteurs	Troubles sphinctériens	Troubles cérébelleux	Nystagmus	TROUBLES SENSITIFS		TROUBLES OCULAIRES		ACTION sur l'état général
					subjectifs	objectifs	Acuité visuelle	Paraly. oculo-mot.	
1	++	++	+	+++	+++				++
2	+++	+++	+++	+++					+++
3	+++	+++	++	0			+++		++
4 1er traitement	++	+++	++	+++	+++		+++		++
2e traitement	++	+++					+		++
5	+	+++	0	0	++				++
6	+	+++	+	0					+++
7	+++	+++	++	0	+++				++
8 1er traitement		+++	+++	0					++
2e traitement	+++	+++	++	+++	++				++
9	++	+++	+						++
10	0	+	0						+++
11	+		+						++
12	+++			+++					++
13	0	+	++	0	++	++			++
14	+	0	0			0		+++	++
15	+	+++			0				++
16	++	+++			++				++

LEGENDE : +++ = Amélioration importante.
++ = Amélioration moyenne.
+ = Amélioration minime.
0 = Pas d'amélioration.
BLANC = Signe non observé avant traitement.

QUATRIÈME PARTIE

DISCUSSION DES RÉSULTATS

I. — Analyse de l'effet sur les différents symptômes.

II. — Les facteurs intervenant dans les résultats.

III. — La tolérance du produit.

IV. — Mode d'action de l'acétate de méthyl prednisolone.

L'évolution propre de la Sclérose en Plaques, ses poussées aigues, ainsi que ses rémissions spontanées, nous incitent à une extrême prudence dans l'interprétation des résultats thérapeutiques obtenus par les injections intra-rachidiennes d'*Acétate de Méthyl Prednisolone.* Mais, la constatation de résultats favorables dès le début du traitement, le fait que les améliorations obtenues aient porté de préférence sur certains symptômes, alors que d'autres n'étaient que peu ou pas influencés, permettent de conclure à une certaine efficacité thérapeutique du produit.

Nous allons envisager les diverses manifestations morbides que nous avons constatées et leur mode de réaction au traitement endo-rachidien.

1. — ANALYSE DE L'EFFET SUR LES DIFFERENTS SYMPTOMES

Les troubles moteurs.

Tous nos malades présentaient un déficit moteur, témoin d'une atteinte pyramidale. L'importance de ces troubles était très variable d'un sujet à un autre, depuis la grande paraplégie, au léger déficit musculaire n'entraînant qu'une gêne fonctionnelle minime. C'est pour ces troubles que nous disposons des critères objectifs d'amélioration les plus grands.

— Dans 8 cas (Obs. 2, 3, 7, 8, 9, 12, 16 et 18) l'amélioration fut considérable. Les malades qui se présentaient dans l'impossibilité de marcher, récupérèrent en cours de traitement leurs fonctions motrices.

— Madame R... (Obs. 3) qui présentait une paraplégie spastique, pouvait marcher en fin de traitement, mais il persistait une parésie du membre inférieur gauche.

— Madame G... (Obs. 7) paraplégie à l'entrée avait totalement récupéré à la sortie.

— Mademoiselle B. A... (Obs. 9) avait récupéré presque entièrement son déficit moteur à la fin du traitement intra-rachidien.

— Madame H... (Obs. 12) chez laquelle la marche était possible mais très pénible vit sa spasticité considérablement régresser; à la sortie la marche était souple.

— Monsieur C... (Obs. 18), paraplégique ancien, chez lequel toute marche était impossible récupéra une force musculaire importante : de la station debout il lui était possible de s'accroupir et de se relever sans aide.

— 5 malades bénéficièrent à un degré moindre du traitement. Il s'agissait de malades chez lesquels la marche était possible, mais gênée par la spasticité. Chez eux il fut possible de mettre en évidence une amélioration notable due, essentiellement, à la diminution du syndrome spastique.

— Chez 1 malade (Obs. 14), grabataire chez lequel la Sclérose en Plaques évoluait depuis 10 ans, nous avons observé non seulement une nette diminution de la spasticité à gauche, mais une petite récupération motrice au niveau du membre inférieur gauche : les mouvements de flexion de la jambe sur la cuisse devinrent possibles : l'intensité de la paréglégie diminua donc, mais à cela se borna l'amélioration.

— Dans 3 cas il n'y eut aucune amélioration; dans l'un (Obs. 13) il s'agissait d'une Sclérose en Plaques depuis

peu, à prédominance spinale — paraplégie flasco-spasmodique — dans l'autre (Obs. 10) malade grabataire dont la Sclérose en Plaques était fixée et chez lequel ni l'hypertonie, ni le déficit moteur ne régressèrent (3e Obs. 5).

— Enfin, dans 1 cas (Obs. 11) après une amélioration des troubles moteurs consécutifs à une première série d'injections nous avons vu réapparaître ces troubles au cours d'un deuxième traitement, mais moins important qu'avant la première série.

Les troubles sphinctériens.

Ces troubles existaient chez 12 de nos malades. Il s'agissait, soit d'incontinence, soit de rétention, soit de retard à la miction. Ce sont ces troubles qui furent le plus favorablement influencés par le traitement, et d'une manière très spectaculaire.

— Dans 8 cas, ils disparurent complètement. Mais dans 3 cas ils réapparurent après une période de rémission plus ou moins longue : l'un de ces cas (Obs. 9) au cours d'une poussée aiguë, survenue trois semaines après la sortie, et que nous n'avons pu soumettre à un nouveau traitement; les 2 autres (Obs. 4 et 8) reçurent une nouvelle série d'injections intra-rachidienne dès le retour des troubles sphinctériens et de nouveau une régression totale fut constatée.

— Dans 1 cas (Obs. 1) l'amélioration fut partielle.

— 2 malades (Obs. 10 et 13) n'ont pas été améliorés du point de vue fonctionnel, mais ont, par contre, récupéré une sensibilité sphinctérienne normale.

— Un seul cas (Obs. 14) ne bénéficia pas du traitement : il s'agissait d'une Sclérose en Plaques grave, ayant

débuté il y a 12 ans et évoluant depuis trois ans sans poussées nettes et sans rémission.

Notons, que cet effet bénéfique du traitement apparaît, en général, précocément puisqu'il est obtenu dès la deuxième ou troisième injection intra-rachidienne. Dans le cas (Obs. 9) cet effet fut tardif — 5e injection, et c'est chez cette malade que la rémission fut de plus courte durée.

Les troubles cérébello-vestibulaires.

— *Le Nystagmus :* il existait chez 10 de nos malades. Dans 5 cas, nous ne l'avons pas retrouvé après le traitement intra-rachidien. Chez une de nos malades (Obs. 4), revue à l'occasion d'une nouvelle poussée, que nous avons traitée une deuxième fois par des injections intra-rachidiennes d'*Acétate de Methyl Prednisolone*, le nystagmus ne faisait pas partie du tableau clinique. Par contre, deux mois plus tard, lors d'une visite systématique nous avons mis en évidence un nystagmus dans le regard latéral gauche.

— 2 de nos malades (Obs. 2 et 8) qui présentaient des tremblements intenses de la dysmétrie, et des troubles de l'équilibre furent très améliorés. L'un d'eux (Obs. 8) vit cette régression apparaître après une première amélioration partielle sans aucun traitement.

— Dans 7 cas, nous avons noté une amélioration plus minime, mais néanmoins, appréciable.

— Par contre, chez 3 malades présentant une grosse dysarthrie (Obs. 5, 10 et 14) il n'y eu pas de modification de ce trouble; tout au plus, peut-on admettre une très légère régression dans le cas N° 14 (la voix est moins explosive).

Les troubles sensitifs.

— Les troubles sensitifs subjectifs, soit syndrome douloureux vrai, soit paresthésies, furent très améliorés et dans 3 cas disparurent complètement (Obs. 4-1 et 7).

— Du point de vue objectif : une de nos malades (Obs. 13) présentait une anesthésie totale remontant jusqu'à DX; il y a lieu de constater qu'après une série d'injections intra-rachidiennes, à l'anesthésie avait fait place une hypo-esthésie tactile et douloureuse.

— Chez un malade (Obs. 14), l'astéréognosie observée à l'entrée ne fut pas modifiée par le traitement.

(Obs. 15), l'hypoesthésie cornéenne persiste.

Les troubles oculaires.

— Dans 2 cas (Obs. 4 et 3) des résultats favorables furent constatés, chez des malades présentant une baisse de l'acuité visuelle. L'un de ces cas (Obs. 4) concernait une malade qui présentait une acuité visuelle à gauche de 4/10 avant traitement; après traitement cette acuité visuelle était à 9/10. Une deuxième cure d'*Acétate de Methyl Prednisolone* a stoppé une nouvelle baisse de l'acuité visuelle, qui est à l'heure actuelle à 6/10 à gauche (L'acuité visuelle à droite est à 2/10 depuis plus de vingt ans).

L'acuité visuelle de Madame R... (Obs. 3) était avant traitement :

OD = 7/10 (sans correction)
OG = 10/10 (sans correction)

après avoir reçu 220 mg intra-rachidien d'*Acétate de Methyl Prednisolone :*

OD = 10/10 (sans correction)
OG = 10/10 (avec correction)

Atteinte des paires craniennes.

1 de nos malades qui présentait à l'entrée une paralysie oculo-motrice complète (atteinte des III[e] et VI[e] paires) vit celle-ci disparaître après la quatrième injection intra-rachidienne (Obs. 14).

Les troubles mésocéphaliques.

Le même malade (Obs. 14) fit le jour même de son arrivée une poussée bulbaire avec troubles respiratoires seulement. Au cours du traitement, deux nouvelles poussées bulbaires furent enregistrées.

Le syndrome liquidien.

Dans presque tous les cas, l'étude du liquide céphalo-rachidien a mis en évidence des modifications plus ou moins importantes : hyperalbuminose modérée (0,35 à 0,50) et réaction cellulaire avec prédominance des Lymphocytes. Dans 1 cas (Obs. 13) la perturbation était plus franche : albumine 0,70 - L = 14 - P = 4,8. La vérification systématique du L.C.R. en cours de traitement nous a permis de constater constamment une normalisation de ce liquide portant bien plus sur la réaction cellulaire que sur l'albuminorachie. Dans 1 cas même (Obs. 9) l'hyperalbuminose était plus importante en fin de traitement : 0,78 contre 0,50 au début.

Par ailleurs, la réaction du Benjoin colloïdal qui était positive avant les injections intrarachidiennes dans 3 cas (Obs. 1-2 et 3) se normalisa totalement en cours de traitement (Obs. 1 et 3) et partiellement (Obs. 2).

Action sur l'état général.

Il est important, de retenir pour l'ensemble des cas traités la sensation de bien être et d'euphorie qui fut obtenue pendant toute la durée de la cure; il est bien certain qu'il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Dans une maladie aussi déconcertante, aussi déprimante, surtout en sa période de début, cet effet psychique nous semble, sinon primordial, du moins fort appréciable.

Il est indéniable qu'en dehors même de l'effet euphorisant des corticoïdes, le repos que nécessite la poursuite du traitement intra-rachidien ne peut qu'accroître l'amélioration thérapeutique.

Notons, enfin, que chez ces malades, chez lesquels l'évolution du processus pathologique laisse à chaque fois des séquelles fonctionnelles plus importantes un autre facteur joue : l'espoir qu'ils retirent de toute thérapeutique nouvelle. Ce fait n'est d'ailleurs pas propre aux corticoïdes puisqu'il a été observé chaque fois qu'un nouveau traitement était préconisé.

II. — FACTEURS INTERVENANT DANS LES RESULTATS

De l'étude de ces diverses observations nous aimerions tirer d'autres conclusions que la constatation assez sèche des résultats thérapeutiques que nous venons d'énoncer.

C'est pourquoi, nous allons tenter de relier ces résultats thérapeutiques à :

— la dose d'*Acétate de Methyl Prednisolone* administrée;

— l'ancienneté de la maladie;

— le mode évolutif de celle-ci;

— l'étage des lésions observées.

1° Le Schéma thérapeùtique que nous avons utilisé (en moyenne 7 injections d'*Acétate de Methyl Prednisolone* à dose croissante, au total 220 mg à raison de 2 injections par semaine) n'est pas limitatif.

Néanmoins, nous pensons qu'un minimum de 7 injections donne de meilleures garanties thérapeutiques. Si nous avons obtenu une amélioration des troubles moteurs après 3 injections seulement (Obs. 17), si également, les troubles sphinctériens régressèrent précocément au cours du traitement, dans l'ensemble les améliorations constatées se manifestèrent pendant toute la durée de la cure; en outre, nous avons remarqué la consolidation de progrès déjà obtenus.

2° Les malades que nous avons traités présentaient leurs lésions de Scléroses depuis un temps très variable. C'est ainsi que nous avons vu des cas évoluant depuis longtemps (Obs. 1 et 14) d'autres récents (Obs. 9 et 15).

Est-il possible de conclure à un meilleur effet thérapeutique dans une forme jeune plutôt que dans une forme ancienne ? L'analyse objective des résultats ne semble pas le prouver puisque des améliorations furent enregistrées aussi bien chez les uns que chez les autres.

3° Bien plus important nous paraît le mode évolutif de la maladie. A l'exception de 2 observations (10 et 14) tous les malades que nous avons vus étaient en poussées aiguës; la régression des troubles obtenue ne fut notable que chez ces derniers. Deux faits sont à constater à ce propos :

— lorsque l'atteinte fonctionnelle est très grave, il n'y a pas d'amélioration; ce fut le cas dans deux formes à prédominance spinale (Obs. 11 et 13);

— plus les poussées sont rapprochées, moins importante est la rémission, disons tout de suite que moins importante est, également, la durée de cette rémission (Obs. 9).

Dans les formes apparemment fixées si nous avons obtenu des résultats favorables il semble que ceux-ci soient apparus sur des lésions récentes dont la survenue dans un tableau clinique déjà très riche avait pu passer inaperçue tant au malade (dans la mesure où elle n'entrainait pas une gêne fonctionnelle supplémentaire), qu'au Praticien.

4° En consultant la littérature concernant le traitement de la Sclérose en Plaques par l'Hydrocortisone endo-rachidienne nous avons été frappés par le fait que les améliorations constatées portaient plus sur les lésions basses (médullaires), alors que des manifestations résultant de lésions supérieures (nystagmus, névrite bulbaire) étaient assez peu influencées.

Nos résultats ne sont pas tout à fait concordants en ce qui concerne l'*Acétate de Methyl Prednisolone*. En effet, si des régressions de la spasticité ont été enregistrées nous devons aussi admettre d'importantes améliorations du syndrome vestibulaire et cérébelleux, des régressions de l'atteinte des paires crâniennes.

De cette constatation primordiale, à notre avis, il semble possible de conclure à un plus grand effet anti-inflammatoire de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* qui agit indifféremment au niveau des lésions fluxionnaires aiguës quel que soit leur siège.

5° Les appréciations que nous venons de porter concernent les résultats immédiats ; nous sommes en droit de nous demander quel sera l'avenir de cette maladie.

Certains de ces résultats sont trop récents pour qu'il soit porté un jugement à distance. Par contre, il nous a été possible d'avoir des nouvelles de 9 malades (traités depuis un temps allant de 3 mois à 10 mois), soit par l'intermédiaire de leur médecin-traitant, soit parce qu'eux-mêmes sont revenus dans le service ou en consultation.

— Dans 4 cas, l'amélioration a persisté (Obs. 1-2, 7-17).

— 2 malades revinrent dans le service aggravés et furent soumis à un nouveau traitement intrarachidien (Obs. 4-8).

— Dans un cas (Obs. 6) il y a eu une reprise des troubles moteurs au bout de 6 mois.

— Dans 2 cas, enfin (Obs. 5 et 9) l'amélioration ne dura pas plus de trois semaines.

De tout ceci il ressort que la durée des améliorations est fonction non pas de la gravité des signes, mais de l'évolution de la maladie. En effet, les rémissions les plus courtes ont été observées chez des malades qui présentaient auparavant des poussées aiguës fréquentes alors que des régressions plus longues se rencontrèrent dans les formes à évolution longue. Cependant, dans 1 cas (Obs. 7) nous avons eu l'impression que « l'évolutivité » de la maladie a pu être freinée : cette malade dont l'évolution se faisait par poussées survenant tous les deux mois, n'a présenté aucune aggravation de son état 4 mois après son traitement. Mais s'agit-il d'une amélioration

consécutive au traitement intra-rachidien ? ou bien sommesnous en face d'une stabilisation spontanée de la maladie comme il en est constaté fréquemment indépendamment de tout traitement ? Nous ne pouvons pas trancher la question et affirmer que l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* modifie le mode évolutif de la maladie.

6° Une dernière question se pose, celle de savoir si les différentes poussées d'une même affection seront toutes aussi sensibles à un nouveau traitement intra-rachidien d'*Acétate de Methyl Prednisolone ?*

3 de nos malades ont été revus à l'occasion d'une rechute et ont reçu un second traitement. Dans 2 cas (Obs..4 et 8) on peut conclure non seulement à une excellente tolérance, mais aussi à un bon effet thérapeutique. Dans le 3e cas (Obs. 5) nous avons été dans l'obligation d'interrompre le traitement apres une première injection la malade ayant présenté des phénomènes l'intolérance, notons que chez cette malade nous avons déjà observé des phénomènes d'intolérance identiques lors d'un premier traitement.

TOLERANCE
DE L'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE

Au début de l'utilisation de la corticothérapie intra-rachidienne Lucherini insistait sur l'innocuité absolue de cette méthode.

Plus tard Sigwald et ses Collaborateurs sont plus réservés sur ce point, de même que Laurens dans sa thèse; en effet, ils font état de réactions méningées tant cliniques (syndrome méningé) que biologiques (hypercytose du liquide céphalo-rachidien). L'un comme l'autre

rapportent, en outre, 1 cas de méningite purulente. C'est du reste pour éviter de tels incidents que nous avons toujours accompagné le traitement intra-rachidien d'une couverture antibiotique. Dans de telles conditions disons tout de suite que nous n'avons jamais eu à déplorer dans le Service de Clinique Neurologique de M. le Professeur Géraud d'accidents graves Dans l'ensemble nous avons observé une excellente tolérance de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* intra-rachidien.

Néanmoins, nous nous devons de rapporter les quelques rares cas chez lesquels nous avons noté quelques incidents. Nous pouvons les diviser en deux groupes :

1° Incidents mineurs.

2° Incidents plus importants.

1° Incidents mineurs.

On a pu constater dans les heures qui ont suivi la ponction lombaire chez 3 de nos malades quelques incidents, mais qui sont bien plus des incidents consécutifs à la ponction lombaire que des phénomènes d'intolérance. C'est ainsi que nous avons noté des céphalées isolées (Obs. 16) ou accompagnées de vertiges (Obs. 7 et 17).

— céphalées plus vertiges, après une deuxième injection, rapidement jugulées par l'eau distillée intraveineuse (Obs. 17).

— céphalées plus vertiges après une quatrième injection, disparaissant spontanément en 6 heures (Obs. 7).

— céphalées isolées persistant une dizaine de jours : sans traitement, après une septième injection (Obs. 7) ; ou malgré l'administration d'eau distillée (Obs. 16).

Mais, jamais nous n'avons trouvé dans ces 3 cas de modification du liquide céphalo-rachidien.

Chez une malade (Obs. 11) qui ne présentait, par ailleurs aucun troubles sphinctériens, après chaque injection intra-rachidienne s'installait une rétention d'urines cédant spontanément en 10 heures. D'autre part, nous avons retrouvé ce même phénomène en une autre occasion (Obs. 17) après une seconde injection.

2° Incidents plus importants.

Dans 2 cas (Obs. 5 et 7) nous nous sommes trouvés en présence d'une réaction plus importante.

— Madame M... (Obs. 5), très rapidement, présenta à la troisième injection intra-rachidienne une réaction méningée avec céphalées, vomissements, une raideur de la nuque, un syndrome abdominal pseudo-occlusif avec ballonnement. Ce tableau persista cinq jours et nous obligea à interrompre le traitement qui ne fut repris que dix jours après l'apparition de cette réaction méningée. La malade put recevoir ensuite 4 injections supplémentaires sans présenter aucune manifestation d'intolérance. Il est intéressant de noter que cette même malade revue deux mois plus tard présenta alors que nous désirions la soumettre àune nouvelle cure d'*Acétate de Methyl Prednisolone*, des vertiges intenses accompagnés d'asthénie, 6 heures après une première injection, mais sans syndrome méningé ni température.

Il semble qu'en ce qui concerne cette malade on puisse admettre une susceptibilité particulière aux corticoïdes.

—Le second cas (Obs. 7) que nous rapportons concerne Madame G... Après une quatrième injection appa-

rurent des céphalées et des nausées avec raideur de la nuque en même temps que l'on notait une recrudescence des troubles de l'équilibre et une tendance à la rétention urinaire (précisons que cette malade présentait à l'entrée des troubles sphinctériens à type d'incontinence); par la suite, Madame G... ne présenta plus que quelques banales céphalées, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut.

Une vérification systématique du liquide céphalo-rachidien avant chaque injection nous a permis de constater dans presque tous les cas une normalisation de la formule; néanmoins, dans 1 cas (Obs. 9) l'albuminorachie était plus élevée en fin de traitement qu'au début (0,78 contre 0,50); et dans un autre cas (Obs. 16), nous avons eu à constater une réaction cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien (70 lymphocytes/mm^3).

« *En définitive, sur plus d'une centaine d'injections pratiquées chez 18 malades nous n'avons eu aucun accident grave, 2 incidents de moyenne importance qui ont évolué favorablement, et quelques petits accidents habituels au cours des ponctions lombaires* »

MODE D'ACTION
DE L'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE

L'histo-pathologie nous permet de bien comprendre l'extraordinaire diversité de la Sclérose en Plaques, maladie de la substance blanche, aux lésions disséminées évoluant par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues. Elle rend compte, également, des différentes hypothèses pathogéniques émises jusqu'à ce jour. C'est par son intermédiaire que nous allons essayer de

montrer le mode d'action de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* injecté par voie intra-rachidienne.

L'étude anatomo-pathologique du névraxe met en évidence deux points importants :

— les plaques de Sclérose sont situées exclusivement dans la substance blanche ; néanmoins, il n'est pas rare que les lésions intéressent les gaines de myéline dans la substance grise.

— d'autre part, le siège d'élection de ces lésions est, en général, très proche du liquide céphalo-rachidien.

L'étude microscopique des plaques de Sclérose révèle les deux processus essentiels de cette maladie :

— la demyélinisation;

— la prolifération gliale.

1° *la démyélinisation* est le phénomène initial de la Sclérose Multiple. Les méthodes de coloration ont montré que, progressivement, les débris de myéline étaient éliminés après avoir été pris en charge par les cellules microgliales, ce qui explique que dans les lésions anciennes on ne retrouve plus même de débris myéliniques.

2° Presque dans le même temps se produit une *prolifération gliale ;* les astrocytes présentent alors un corps cellulaire possédant plusieurs noyaux et des prolongements cytoplasmiques très longs et ramifiés. Lorsque la Sclérose est constituée les corps astrocytaires persistent, noyés dans un feutrage fibrillaire.

Il faut noter, que malgré la destruction de sa gaîne myélinique le sylindraxe est conservé (s'il y a diminution du nombre des cyclindraxes celle-ci est fort minime) ; on peut donc parler de dissociation axo-myélinique.

Il y a entre l'aspect des foyers anciens où la Sclérose est totale et l'aspect normal du tissu tous les intermédiai-

res possibles. Si l'on étudie une lésion jeune différant par sa couleur rosée de la lésion plus ancienne de coloration grisâtre, on constate que la lésion est centrée sur un vaisseau et qu'il existe un véritable manchon périvasculaire constitué par des infiltrats cellulaires composés de lymphocytes témoins d'une réaction inflammatoire. Ce manchon périvasculaire n'est pas retrouvé dans les plaques anciennes. On peut donc admettre que la lésion débute, en général, autour d'un vaisseau; mais, s'il est vrai que le vaisseau a une importance au début du processus pathologique, le développement ultérieur se poursuivra indépendamment de lui.

En ce qui concerne l'étiophatogénie de la Sclérose en Plaques nous en sommes encore réduits à des hypothèses.

L'absence de thromboses au niveau des petits vaisseaux de la substance blanche fait que la théorie vasculaire soutenue par PUTNAM a été abandonnée.

Le fait que la Sclérose en Plaques évolue par poussées successives dans le temps alors que les maladies infectieuses virales, en particulier, évoluent d'un seul tenant ne permet pas d'affirmer l'origine infectieuse seule de la Sclérose Multiple.

La dernière théorie neuro-allergique, voudrait rendre compte du mode évolutif de la Sclérose en Plaques. Des travaux de RIVERS et SCHXENKER en 1934 et de ceux de KABAT en 1947 il ressort qu'il y aurait au niveau de névraxe un conflit antigènes-anticorps. Bien sûr on ne retrouve pas d'images anatomo-pathologiques spécifiques d'un processus allergique, mais la réaction inflammatoire que l'on observe dans la maladie n'est pas incompatible avec celui-ci.

L'agent primaire de cette réaction allergique n'est

pas connu. Il est possible d'admettre avec PETTE que la réaction allergique peut être enclenchée par un mécanisme initial infectieux ou viral.

Ces données histologiques succintes mais essentielles jointes à la connaissance de la théorie neuro-allergique nous permettent de comprendre mieux le mode d'action de l'*Acétate de Methyl Prednisolone* (nouveau dérivé cortisolonique de synthèse) administré par voie intra-rachidienne dans la Sclérose en Plaquse.

On connaît les différentes propriétés physiologiques des gluco-corticoïdes, nous n'en retiendrons que 2 qui nous intéressent ici :

— Action inti-inflammatoire.

— Action dans les phénomènes allergiques.

1° Les gluco-corticoïdes bloquent les réactions inflammatoires qu'elles soient d'origine exogène ou endogène.

Nous avons constaté (voir chapitre précédent) que plus la maladie évolue rapidement, c'est-à-dire lorsque le processus de gliose est très actif, moins le traitement est bénéfique. En outre, nous avons pu remarquer que ce traitement était tout à fait inefficace dans les formes fixées. Il en résulte que l'*Acétate de Methyl Prednisolone* ne peut jouer de rôle que chez les sujets porteurs de lésions jeunes. Or, l'histologie nous montre que dans les plaques jeunes existent des infiltrats lympho-plasmocytaires propres à une lésion de type inflammatoire.

La localisation préférentielle des plaques au contact du liquide céphalorachidien permet de penser que le produit actif introduit par voie sous-arachnoïdienne et mêlé au liquide céphalo-rachidien, peut diffuser plus rapidement au niveau des lésions et avoir un effet thérapeutique plus important.

2° Les gluco-corticoïdes diminuent les réactions allergiques. Dans les états allergiques, la corticothérapie inhibe les réactions qui se développent dans les tissus à la suite du conflit antigènes-anticorps, mais ne modifie pas les troubles biologiques qui permettent l'éclosion de ces réactions. L'organisme reste sensibilisé à l'allergène nocif; les manifestations de l'allergie pourront donc réapparaître dès la suppression du traitement hormonal. Dans le cas de la Sclérose en Plaques, cela permet de comprendre les rechutes après le traitement.

L'expérimentation a montré que les hormones glucocorticoïdes inhibaient la synthèse des gammas-globulines support des anti-corps. On est en droit alors de se demander pourquoi l'administration prolongée de corticoïdes n'entraîne pas de longue rémission de la Sclérose en Plaques ? Il faut admettre que lorsque nous sommes amenés à intervenir le processus de démyélinisation et de prolifération gliale est déjà amorcé. L'effet thérapeutique que nous obtenons stoppe momentanément la poussée aiguë mais n'interrompt pas le processus en cours.

CONCLUSION GENERALE

L'existence dans la Sclérose en Plaques de réactions inflammatoires précédant le phénomène de gliose, l'effet anti-inflammatoire des gluco-corticoïdes, auraient pu seuls inciter à l'usage de la corticothérapie dans cette maladie. L'hypothèse étio-pathogénique, soutenue par nombre d'auteurs, selon laquelle la maladie serait due à un conflit antigène-anticorps, la connaissance de l'effet anti-allergique des gluco-corticoïdes ne pouvaient que confirmer davantage l'intérêt à porter à cette méthode.

Après l'utilisation des corticoïdes et de l'A.C.T.H. par voie générale, une seconde étape fut franchie avec l'emploi de la corticothérapie par voie intra-rachidienne. Cette méthode fut l'objet de critiques : beaucoup d'auteurs lui reprochaient de n'être pas totalement bien tolérée. Mais les résultats favorables obtenus ne permettaient pas de rejeter sans appel la corticothérapie intra-rachidienne.

Dans le Service de Clinique Neurologique de la Faculté de Toulouse, nous avons utilisé un nouveau dérivé cortico-stéroïde : l'*Acétate de Méthyl Prednisolone*, par voie intra-rachidienne, dans seize cas de Sclérose en Plaques et deux cas de Myélite. Pour éviter tout accident infectieux en cours de traitement, nous avons soumis nos malades à une antibiothérapie générale (association *Pénicilline-Tifomycine*), et locale (sulfate de Streptomycine).

De ce traitement il résulte que :

1° Des améliorations objectives ont été constatées dans de nombreux cas portant, par ordre de décroissance, sur :

— les troubles sphinctériens,
— les troubles moteurs d'origine pyramidale,
— les troubles oculaires,
— les troubles cérébello-vestibulaires,
— les troubles sensitifs.

2° Le siège de la lésion n'a aucune importance prépondérante quant au résultat.

3° Plus les poussées de la maladie sont fréquentes, moins importantes sont les améliorations et plus courte est la durée de ces améliorations.

4° L'ancienneté de la maladie n'a aucune influence.

5° Les formes éteintes ne sont pas améliorées.

6° L'*Acétate de Méthyl Prednisolone* peut donner de nouveau des effets thérapeutiques bénéfiques au cours d'une deuxième cure.

7° Enfin, ce produit est bien toléré, tant au cours d'une première que d'une seconde série d'injections.

Quelle que soit la théorie pathogénique de cette maladie, on ne peut nier son évolution par poussées avec phénomènes inflammatoires. La corticothérapie et, en particulier, l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* utilisé par voie intra-rachidienne, paraît freiner ce processus inflammatoire, activer la récupération, peut-être prolonger les rémissions, sans pour autant modifier d'une manière fondamentale le génie propre de la maladie. Néanmoins, il semble qu'en l'absence de toute thérapeutique spécifique de la Sclérose en Plaques il soit utile de faire bénéficier les sujets atteints de cette maladie du traitement par l'*Acétate de Méthyl Prednisolone.*

Vu : *le Président*
J. GERAUD.

Vu : *le Doyen,*
G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 17 mai 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ALAJOUANINE (Th.), CASTAIGNE (P.) et LHERMITTE (F.). — « A propos du traitement de la Sclérose en Plaques par la Cortisone. » *Rev. Neurol.* 1956, 94/4 (352).

BALLIVET (J.). — « Commentaires sur le traitement de la Sclérose en Plaques par la Cortisone. » *Rev. Neurol.* 1953, 89/4 (288).

BERGOUIGNAN (M.) et LOISEAU (P.). — « Sclérose en Plaques. » *Encyclopédie Méd. Chirurg.* 1957, 170, 74 A.

BOUDIN (G.), BARBIZET (J.), GUILLARD (J.) et CLOP (H.). — « L'hydrocortisone intra-rachidienne. Ses applications cliniques, en particulier dans le Traitement de la Méningite Tuberculeuse ». *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. de Paris* 1955, 71/21 et 22 (817-821).

BROWN (E B.). — « Depo-Methylprednisolone in the Treatment of ragweed hayfever. » *Ann. Allergy* 1960, 18 (1321-1330).

CASTAIGNE (P.) et LHERMITTE (F.). — « Bilan des traitements récents de la Sclérose en Plaques. » *Sem. des Hôp.* 1957, 36 (2317).

DANTI (M.). — « L'Acetate di Idrocortisone per via intrathecalecale nella terapia della Sclerosis a plache. » *Gazz. int. Med. Chir.* 1958, 63/3 (398-406).

DRIVER (J. R.), SATO (J. S.). — « Treatment of dermatoses with parenteral Methyl Prednisolone Acétate ». *Clin. Med.*, février 1961, 8.

FOUQUET (J.), DENIS (J.) et MALTABEY (G.). — « Un corticoïde retard, le 6 Methyl Prednisolone Acetate. Intérêt pratique. Perspectives d'utilisation. » *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 1961, n° 22, 23 et 24 (816-819).

GARDE (M.). — « Les injections intra-rachidiennes d'Hydrocortisone en thérapeutique neurologique. » *Thèse Méd.*, Toulouse, 1956.

GÉRAUD (J.). — « Cortisone et A.C.T.H. en thérapeutique neuropsychiatrique. » *Entretiens de Bichat*, 1953.

LAURENS (A.). — « Contribution à l'étude du traitement de la Sclérose en Plaques par l'Hydrocortisone intra-rachidienne. » *Thèse Méd.*, Toulouse 1957.

LAUX (W.). — « Behandlung der Multiplen Sklerose mit Hydrocortison ». *Medizinische* 1956, 38 (1363-1364).

LUCHERINI (T.). — « Primi relievie sull » impregno dell idrocortisone per via endorachidea. » *Il Policlinico*, 1954, 29 (841-846).

MENDELBERG (W. L.). — « Contributions à l'étude des injections intrarachidiennes d'Hydrocortisone en thérapeutique. » *Thèse Méd.*, Paris 1958.

NORCROSS (B. M.) et WINTER (J. A.). — « Methyl Prednisolone Acetate : a single preparation suitable for both intra-articular and systemic use ». *N. Y. State J. of. Med.* 1961, 61/4 (552-561).

PIOT. — « Les injections sous-arachnoïdiennes d'Hydrocortisone. » *Gazette Méd. de France*, 1955, 62/24 (1851).

PLUVINAGE (R.). — « Quelques traitements nouveaux de la Sclérose en Plaques. » *Rev. Méd. Contemps*, 1957, 75/11 (559-563).

ROPERT (R.). — « Remarques sur quelques traitements récents de la Sclérose en Plaques. » *Sem. Méd.*, 1957, 10/11 (426).

SCHULLER (E.). — « Traitement de la Sclérose en Plaques. » *Gazette des Hôp.*, Paris, 1957, 129/11 (435-436).

SIGWALD (J.), BOUTTIER (D.) et RAYMONDEAUD (Cl.). — « Le traitement de certaines affections neurologiques chroniques par l'injection sous-arachnoïdienne d'Hydrocortisone. Premiers résultats. » *Rev. Neurol.*, 1955, 93/3 (60).

SIGWALD (J.), HEBERT (H.), QUETIN (A.) et CLEMENT (L.). — « Etude critique du traitement de la Sclérose en Plaques par l'Hydrocortisone intra-rachidienne. » *Sem. des Hôp.*, Paris, 1957, 33/8 (1149-1153).

TURON (R.), GIACARDY (R.) et GARDE (M.). — « Applications des injections intra-rachidiennes d'Hydrocortisone en thérapeutique neurologique (26 cas). Etude des incidences biologiques. » *Presse Méd.*, juin 1956 (1133-1137).

VIGNON (G.), MAITREPIERRE (J.), VOLLE (L.) et REVILLARD (J.-P.). — « Le Dépo-Médrol en Rhumatologie. » *Lyon-Médical*, juillet 1961 (121-125).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

Première partie :

Historique de la Corticothérapie intra-rachidienne dans la Sclérose en Plaques 3

Deuxième partie :

L'ACETATE DE METHYL PREDNISOLONE

— Quelques caractéristiques physico-chimiques 13
— Etude expérimentale; son utilisation en dehors des affections neurologiques 15
— Technique d'utilisation intra-rachidienne dans la Sclérose en Plaques 19

Troisième partie :

OBSERVATIONS PERSONNELLES 23

Quatrième partie :

DISCUSSION DES RESULTATS

— Analyse de l'effet sur les différents symptômes 61
— Les facteurs intervenant dans les résultats 67
— La tolérance du produit 71
— Mode d'action de l'*Acétate de Méthyl Prednisolone* intra-rachidien 74

CONCLUSION GENERALE 79

Imprimerie Fournié
27, boulevard Riquet
TOULOUSE
6-62 D. L. 62-2 - 1991